

03 DEC 2004

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003 年 12 月 18 日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/104186 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 225/16, 221/00, 213/00, 215/28 // C07M 7:00, C07B 57/00 (74) 共通の代表者: 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION); 〒530-8288 大阪府 大阪市北区 中之島 3 丁目 2-4 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/06959 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) 国際出願日: 2003 年 6 月 2 日 (02.06.2003) (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2002-170453 2002 年 6 月 11 日 (11.06.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 鐘淵化学工業株式会社 (KANEKA CORPORATION) [JP/JP]; 〒530-8288 大阪府 大阪市北区 中之島 3 丁目 2-4 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ): 西山 章 (NISHIYAMA, Akira) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社 高砂工業所内 Hyogo (JP). 岸本 成己 (KISHIMOTO, Narumi) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社 高砂工業所内 Hyogo (JP). 長嶋 伸夫 (NAGASHIMA, Nobuo) [JP/JP]; 〒676-8688 兵庫県 高砂市 高砂町宮前町 1-8 鐘淵化学工業株式会社 高砂工業所内 Hyogo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE  $\beta$ -AMINO ALCOHOL(54) 発明の名称: 光学活性  $\beta$ -アミノアルコールの製造法

(57) Abstract: A process for easily producing, from an easily available inexpensive starting material, an optically active  $\beta$ -amino alcohol useful as an intermediate for medicines. An easily available  $\alpha$ -substituted ketone is reacted with an optically active amine to produce a mixture of diastereomers of an optically active  $\alpha$ -substituted aminoketone. One of the diastereomers is separated optionally after the diastereomers are converted to a salt with an acid. The optically active  $\alpha$ -substituted aminoketone or salt thereof thus isolated is subjected to stereoselective reduction to produce an optically active  $\beta$ -substituted amino alcohol, which is then subjected to hydrogenolysis. Thus, an optically active  $\beta$ -amino alcohol or a salt thereof is produced.

(57) 要約: 医薬中間体として有用な光学活性  $\beta$ -アミノアルコールを、安価且つ入手容易な出発原料から簡便に製造できる方法を提供する。入手容易な  $\alpha$ -置換ケトンと光学活性アミンを反応させることにより、光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を製造し、必要に応じて酸との塩を形成させ、一方のジアステレオマーを分離することにより、光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又はその塩を単離し、さらに立体選択的還元を行うことにより、光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコールを製造し、さらに加水素分解することにより、光学活性  $\beta$ -アミノアルコール、又はその塩を製造する。

WO 03/104186 A1

## 1

## 明細書

光学活性  $\beta$ -アミノアルコールの製造法

## 技術分野

本発明は、医薬中間体として有用な光学活性  $\beta$ -アミノアルコール類である光学活性 1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体、特に光学活性 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体の製造法に関するものである。

## 背景技術

従来、光学活性  $\beta$ -アミノアルコール類を製造する方法としては以下の方法が知られている。

1) ケトンと亜硝酸アルキルから  $\alpha$ -オキシムケトン類を製造し、遷移金属触媒を用いた不斉水素化により、 $\beta$ -オキシムアルコール類を製造し、さらにオキシム基を還元することで  $\beta$ -アミノアルコール類を製造する方法（特開平 5-4948）。

しかしながら、この方法では取り扱いが困難な爆発性の亜硝酸アルキルを使用し、さらに爆発性の  $\alpha$ -オキシムケトン類を製造しているため、工業的に製造することが困難である。

また、光学活性 1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体の製造法としては、以下の方法が知られている。

2) ベンゼンとL-アラニンの酸塩化物を反応させてケトン誘導体とし、さらにカルボニル基を還元することにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール ((-) -ノルエフェドリン) を製造する方法（特開昭 62-209047）。

3) L-アラニンからN, N-ジベンジルアラニナールを製造し、フェニルマグネシウム試薬と反応させた後、脱ベンジル化させることにより、(1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール ((-) -ノルエフェドリン) を製造する方法（欧州特許 288764、米国特許 4990669）。

しかしながら、これらの方法は (1R, 2S)-1-フェニル-2-アミノ-

1-プロパノール ((-)-ノルエフェドリン) の製造に限定された方法であり、特にベンゼン環上に置換基を有する光学活性 1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体の合成への適用は困難である。

また、光学活性 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体の製造法としては、以下の方法が知られている。

4) エリスロ-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール (p-ヒドロキシノルエフェドリン) のラセミ体と酒石酸との塩を形成させ、分離する方法 (J. Med. Chem., 1977, 20, 978.)

しかしながら、この方法は多段階を経て合成したラセミ体を分割しているため、工業的に有利な方法とは言えず、さらに (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを得る場合には、高価な D-酒石酸が必要である。

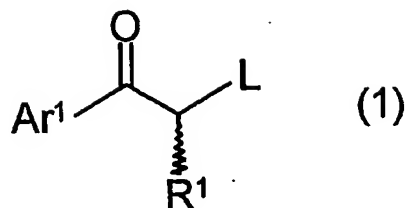
#### 発明の開示

上記に鑑み、本発明の目的は、医薬中間体として有用な光学活性 1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体、特に光学活性 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノールを安価且つ入手容易な原料から簡便に製造できる方法を提供することにある。

本発明者らは上記に鑑み、鋭意検討を行った結果、安価且つ入手容易な原料から、光学活性 1-アリール-2-アミノ-1-エタノール誘導体、特に光学活性 1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-エタノール誘導体を簡便に製造できる方法を開発するに至った。

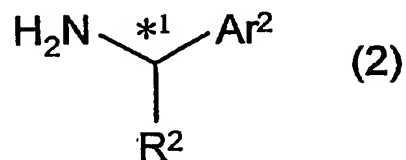
即ち、本第 1 発明は、下記式 (1)；

3



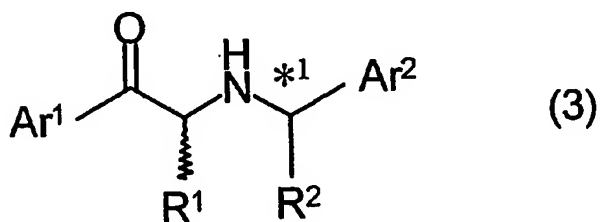
(式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R<sup>1</sup>は炭素数1～12のアルキル基、又は炭素数7～12のアラルキル基を表し、Lは脱離基を表す。)で表されるα-置換ケトンと

下記式(2)；



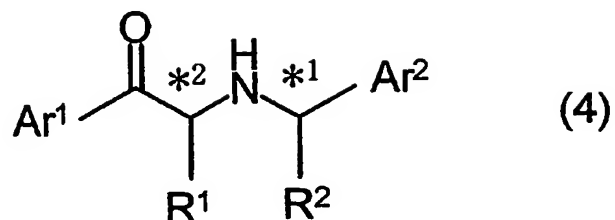
(式中、Ar<sup>2</sup>は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R<sup>2</sup>は炭素数1～12のアルキル基を表し、\*1は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性アミンを反応させることにより、

下記式(3)；

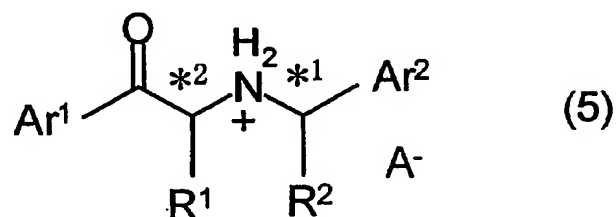


(式中、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、\*1は前記に同じ。)で表される光学活性α-置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を生成させ、必要に応じて酸との塩を形成させた後に、一方のジアステレオマーを分離することを特徴とする、

下記式（４）；



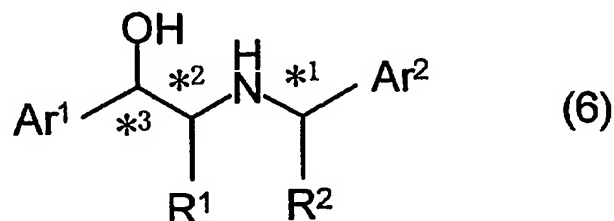
（式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1 は前記に同じ、\*2 は不斉炭素原子を表す。）で表される光学活性  $\alpha$ —置換アミノケトン、又は下記式（５）；



（式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1、\*2 は前記に同じ。A-は対陰イオンを表す。）で表される光学活性  $\alpha$ —置換アミノケトン塩の製造法である。

また、本第２発明は前記式（４）で表される光学活性  $\alpha$ —置換アミノケトン、又は前記式（５）で表される光学活性  $\alpha$ —置換アミノケトン塩を立体選択的に還元することを特徴とする、

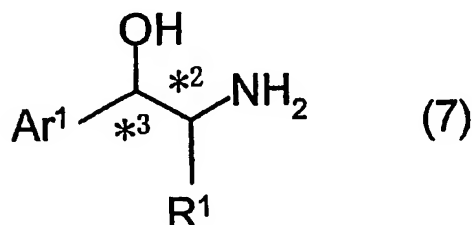
下記式（６）；



（式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1、\*2 は前記に同じ、\*3 は不斉炭素原子を表す。）で表される光学活性  $\beta$ —置換アミノアルコール、又はその塩の製造法で

ある。

また本第 3 発明は、前記式 (6) で表される光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することを特徴とする、下記式 (7)；



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{Ar}^1$ 、\*2、\*3 は前記に同じ。) で表される光学活性  $\beta$ -アミノアルコール、又はその塩の製造法である。

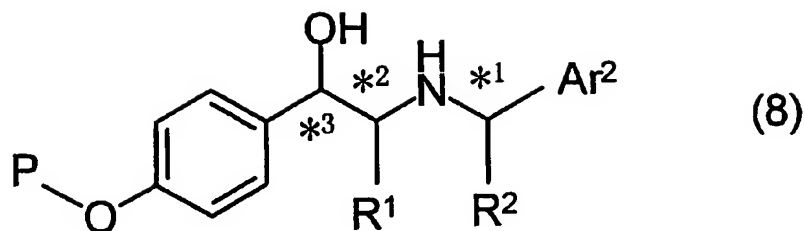
更に本第 4 発明は前記式 (4) で表される光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式 (5) で表される光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩を立体選択的に還元し、同時に加水素分解することを特徴とする、前記式 (7) で表される光学活性  $\beta$ -アミノアルコール、又はその塩の製造法である。

また、本第 5 発明は、前記式 (3) で表される光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物と酸から塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることを特徴とする、前記式 (5) で表される光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩の単離精製法である。

更に本第 6 発明は、前記式 (4) における  $\text{R}^1$  が炭素数 1～4 のアルキル基、又は炭素数 7～12 のアラルキル基である光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式 (5) における  $\text{R}^1$  が炭素数 1～4 のアルキル基、又は炭素数 7～12 のアラルキル基である光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩である。

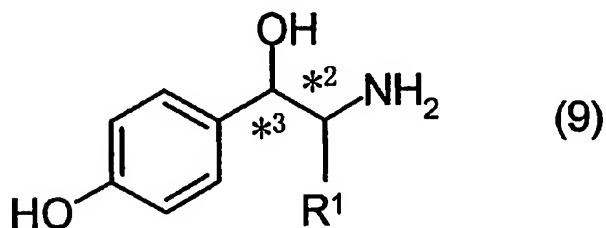
また、本第 7 発明は、下記式 (8)；

6



(式中、Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、\*<sup>1</sup>、\*<sup>2</sup>、\*<sup>3</sup> は前記と同じ、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。) で表される光学活性β—置換アミノアルコール、又はその塩でもある。

更に、本第8発明は下記式(9)；

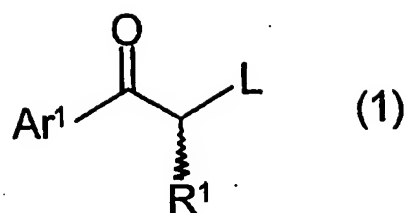


(式中、R<sup>1</sup> は炭素数1～12のアルキル基又は7～12のアラルキル基を表し、\*<sup>2</sup>、\*<sup>3</sup> は不斉炭素原子を表す。) で表される光学活性β—アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩の単離精製法であって、不純物が混入している前記式(9)で表されるβ—アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を、アルコール系溶媒を用いて晶析することにより、混入している不純物を母液に除去し、前記式(9)で表される光学活性アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を結晶として取得することを特徴とする方法でもある。

以下に、本発明を詳述する。

まず、本発明で使用される各化合物、並びに製造される各化合物について説明する。

本第1発明で用いるα—置換ケトンは、下記式(1)；



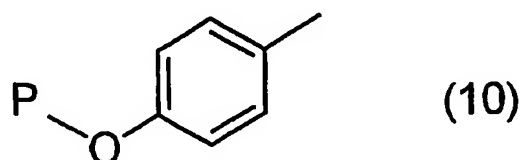
で表される。

ここで、Ar<sup>1</sup>は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表す。

アリール基として、例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

前記Ar<sup>1</sup>の置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～12のアルキルアミノ基、炭素数1～12のジアルキルアミノ基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、炭素数1～12のアシル基、炭素数7～12のアロイル基、ヒドロキシ基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数6～12のアリールオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、炭素数1～12のスルホニルオキシ基、又は炭素数1～12のアルキルチオ基等が挙げられ、好ましくはヒドロキシ基、炭素数1～12のアルキルオキシ基、炭素数7～12のアラルキルオキシ基、炭素数1～12のアシルオキシ基、炭素数7～12のアロイルオキシ基、炭素数3～12のシリルオキシ基、又は炭素数1～12のスルホニルオキシ基であり、置換基の数は0～3個が挙げられる。

Ar<sup>1</sup>として好ましくは、フェニル基、又は下記式(10)；





(式中、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表されるp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基である。

水酸基の保護基としては、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス第2版(Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed.)、テオドラ・ダブリュ・グリーン(Theodora W. Green)著、ジョン・ウイリー・アンド・サンズ(JOHN WILEY & SONS)出版、1990年の143頁～174頁に記載された保護基が挙げられ、具体的には、メチル基、メトキシメチル基、ベンジロキシメチル基、メトキシエトキシメチル基、メチルチオメチル基、フェニルチオメチル基、テトラヒドロピラニル基、p-プロモフェナシル基、アリル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基、tert-ブチル基等のエーテル型保護基；ベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、9-アントラニルメチル基、ジフェニルメチル基、フェネチル基、トリフェニルメチル基等のベンジル型保護基；トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等のシリル型保護基；アセチル基、クロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基等のアシル型保護基；ベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基、o-クロロベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等のアロイル型保護基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等のカーボネート型保護基；ジメチルホスフィニル基等のホスフィネート型保護基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリクロロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、o-ニトロベンゼンスルホニル基、m-ニトロベンゼンスルホニル基、p-ニトロベンゼンスルホニル基、o-クロロベンゼンスルホニル基、m-クロロベンゼンスルホニル基、p-クロロベンゼンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等のスルホニル型保護基が挙げられる。

好ましくはベンジル基、2,6-ジメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、9-アントラニルメチル基、ジフェニルメチ

ル基、フェネチル基、トリフェニルメチル基等のベンジル型保護基；ベンゾイル基、p-メチルベンゾイル基、p-クロロベンゾイル基、o-クロロベンゾイル基、p-ニトロベンゾイル基等のアロイル型保護基；メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、クロロメタンスルホニル基、トリクロロメタンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、o-ニトロベンゼンスルホニル基、m-ニトロベンゼンスルホニル基、p-ニトロベンゼンスルホニル基、o-クロロベンゼンスルホニル基、m-クロロベンゼンスルホニル基、p-クロロベンゼンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等のスルホニル型保護基が挙げられ、更に好ましくはベンジル基、ベンゾイル基、又はメタンスルホニル基である。

Ar1として更に好ましくは、フェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-ベンジロキシフェニル基、p-ベンゾイルオキシフェニル基、又はp-メタンスルホニルオキシフェニル基である。

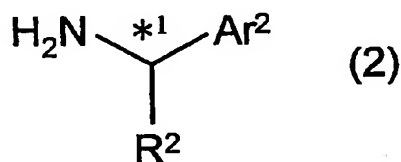
また、R1 は炭素数 1 ~ 12 のアルキル基、又は炭素数 7 ~ 12 のアラルキル基を表す。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、アラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。R1 として、好ましくはメチル基、又はエチル基である。

また、Lは脱離基を表し、脱離基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、クロロメタンスルホニルオキシ基、トリクロロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、o-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、m-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基、o-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、m-クロロベンゼンスルホニルオキシ基、p-クロロベンゼンスルホニル

ルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基が挙げられる。好ましくはハロゲン原子であり、更に好ましくは塩素原子、又は臭素原子である。

前記  $\alpha$ -置換ケトン (1) は、例えば前駆体となるケトンが入手できる場合は、塩素ガス、塩化スルフリル、又は液体臭素等のハロゲン化剤でハロゲン化するか、又は前駆体として  $\alpha$ -ヒドロキシケトンが入手できる場合は、塩化メタンスルホニル、塩化 *p*-トルエンスルホニル、又は無水トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホニル化剤でスルホニル化することにより、簡便に製造することが出来る。

また、本第1発明で使用される光学活性アミンは、下記式 (2)；



で表される。

ここで、 $\text{Ar}^2$  は置換基を有しても良い炭素数 6～15 のアリール基を表す。アリール基として例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

前記  $\text{Ar}^2$  の置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、ニトロ基、ニトロソ基、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数 1～12 のアルキルアミノ基、炭素数 1～12 のジアルキルアミノ基、アジド基、トリフルオロメチル基、カルボキシ基、炭素数 1～12 のアシル基、炭素数 7～12 のアロイル基、ヒドロキシ基、炭素数 1～12 のアルキルオキシ基、炭素数 7～12 のアラルキルオキシ基、炭素数 6～12 のアリールオキシ基、炭素数 1～12 のアシルオキシ基、炭素数 7～12 のアロイルオキシ基、炭素数 3～12 のシリルオキシ基、炭素数 1～12 のスルホニルオ

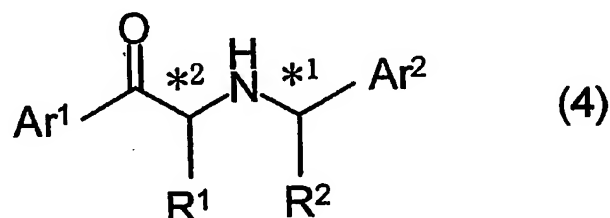
キシ基、又は炭素数 1～12 のアルキルチオ基等が挙げられ、好ましくは炭素数 1～12 のアルキルオキシ基であり、置換基の数は 0～3 個が挙げられる。

Ar<sub>2</sub> として好ましくは、フェニル基、又は p-メトキシフェニル基である。

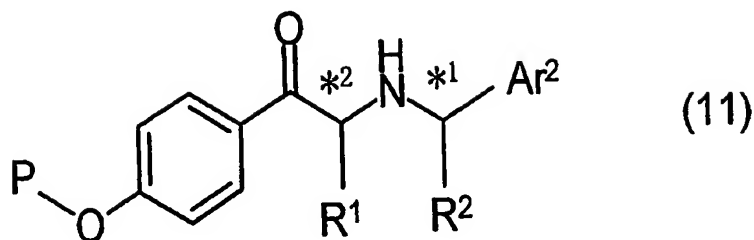
また、R<sub>2</sub> は炭素数 1～12 のアルキル基を表す。アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基等が挙げられ、好ましくはメチル基である。

また、\*1 は不斉炭素原子を表す。

本第 1 発明で製造される光学活性 α-置換アミノケトン、下記式 (4)；

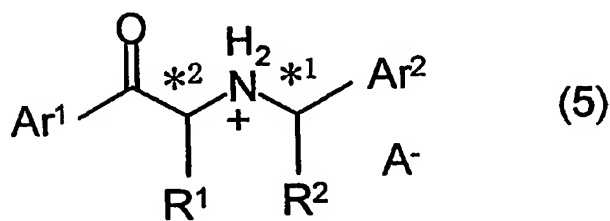


で表され、式中の Ar<sub>1</sub>、Ar<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、\*1 は前記と同じであり、\*2 は不斉炭素原子を表す。好ましくは、Ar<sub>1</sub> が p-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護された p-ヒドロキシフェニル基である化合物、即ち、下記式 (1.1)；



であり、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。

また、本第1発明で製造される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩は、下記式(5)；



で表され、ここでのAr1、Ar2、R1、R2、\*1、\*2は前記と同じである。

式中のA-はプロトン酸の対陰イオンを表し、例えば、メタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、p-トルエンスルホン酸イオン、トリフルオロメタンスルホン酸イオン、フッ素イオン、塩素イオン、臭素イオン、ヨウ素イオン、硫酸イオン、硫酸水素イオン、過塩素酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、蟻酸イオン、酢酸イオン、安息香酸イオン、プロピオン酸イオン、シュウ酸イオン、クエン酸イオン、L-酒石酸イオン、D-酒石酸イオン、メソ-酒石酸イオン、L-マンデル酸イオン、D-マンデル酸イオン等が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸イオン、塩素イオン、又は臭素イオンである。また、更に好ましくは、Ar1がp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基である化合物である。

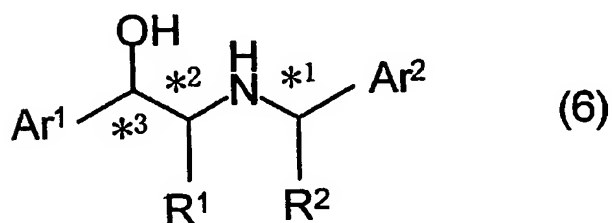
特に、前記式(4)、又は前記式(5)におけるR1が炭素数1～4のアルキル

基、又は炭素数 7 ～ 12 のアラルキル基である光学活性化合物はいずれも文献未記載の新規化合物である。

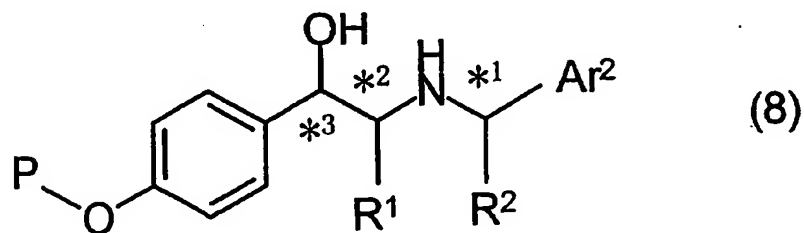
なお、前記式 (4) 又は (5) で表される化合物は不斉炭素を 2 個有しているため、各々 4 個の光学異性体が存在するが、これら全ての光学異性体が本発明の範囲に含まれる。

好ましい異性体としては、前記式 (5) における A- がメタンスルホン酸イオンである場合、\*2 の絶対配置が S で \*1 の絶対配置が R であるか、又は、\*2 の絶対配置が R で \*1 の絶対配置が S である。また、前記式 (5) における A- が塩素イオン、又は臭素イオンである場合は、\*2 の絶対配置が R で \*1 の絶対配置が R であるか、又は、\*2 の絶対配置が S で \*1 の絶対配置が S である。

本第 2 発明で製造される光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコールは、下記式 (6)；



で表され、式中の Ar1、Ar2、R1、R2、\*1、\*2 は前記と同じであり、\*3 は不斉炭素原子を表す。特に、前記式 (6) において、Ar1 が p-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護された p-ヒドロキシフェニル基である化合物、即ち、下記式 (8)；

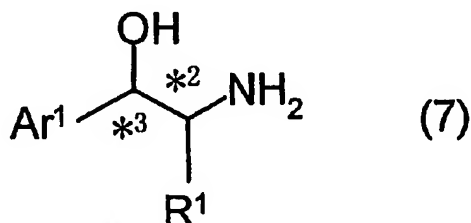


で表される光学活性化合物は文献未記載の新規化合物である。

上記化合物（８）は不斉炭素を３個有しているため、各々８個の光学異性体が存在するが、これら全ての光学異性体が本発明の範囲に含まれる。

好ましい異性体としては、\*２の絶対配置がＳであり\*１の絶対配置がＲであり\*３の絶対配置がＲであるか、\*２の絶対配置がＲであり\*１の絶対配置がＲであり\*３の絶対配置がＳであるか、\*２の絶対配置がＲであり\*１の絶対配置がＳであり\*３の絶対配置がＳであるか、又は、\*２の絶対配置がＳであり\*１の絶対配置がＳであり\*３の絶対配置がＲである。

本第３発明で製造される光学活性β-アミノアルコールは、下記式（７）；



で表され、式中のR1、Ar1、\*2、\*3は前記と同じである。

Ar1として好ましくはフェニル基、又はp-ヒドロキシフェニル基であり、更に好ましくはp-ヒドロキシフェニル基である。

前記式（７）で表される光学活性化合物は、不斉炭素を２個有しているため、各々４個の光学異性体が存在するが、これら全ての各光学異性体が本発明の範囲に含まれる。

好ましい異性体としては、\*２の絶対配置がＳであり\*３の絶対配置がＲであるか、又は、\*２の絶対配置がＲであり\*３の絶対配置がＳである。

次に、本発明における各製造法について説明する。

本発明では、まず、前記式（１）で表されるα-置換ケトンと前記式（２）で

表される光学活性アミンを反応させることにより、前記式(3)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を生成させる。

前記 $\alpha$ -置換ケトン(1)と前記光学活性アミン(2)の反応は、塩基を共存させることにより進行する。光学活性アミン(2)は塩基を兼ねて過剰に使用することにより、反応を進行させることも出来るが、安価な塩基を共存させて反応させる方が好ましい。

前記光学活性アミンの使用量としては、前記 $\alpha$ -置換ケトンに対し、好ましくは0.8~5倍モル量であり、更に好ましくは1~1.5倍モル量である。

前記塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の3級アミン類が挙げられる。好ましくは、炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ピリジン、2-メチルピリジン、3-メチルピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の3級アミン類であり、更に好ましくは、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、又はピリジンである。前記塩基の使用量としては、前記化合物(1)に対し、好ましくは0.8~10倍モル量であり、更に好ましくは1~3倍モル量である。

本反応の反応温度としては、反応時間短縮、及び収率向上の観点から好ましくは-20~120℃、更に好ましくは10~100℃である。

本反応に使用できる溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチルtert-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸tert-ブチル等のエステル



系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド系溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水が挙げられる。前記溶媒は、単独で用いてもよく、2種以上を混合して用いてもよく、その場合、混合比は特に制限されない。

好ましくは、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、水等であり、更に好ましくはアセトニトリル、エタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である。

前記溶媒の使用量としては、前記化合物(1)に対し、好ましくは50倍重量以下、更に好ましくは5~20倍重量である。

反応の際の前記化合物(1)、前記化合物(2)、塩基、及び溶媒の添加方法や添加の順番は特に制限されない。

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行うか、場合によっては後処理を行わずに連続して後続工程を行ってもよい。後処理を行う場合は例えば、反応終了後の反応液に水、又は必要に応じて水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると、前記式(3)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物が得られる。

なお、通常、前記光学活性アミン(2)として光学純品を使用するので、前記化合物(3)は、一般に2種のジアステレオマー混合物として得られる。

次に、前記式(3)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオ

マー混合物から、一方のジアステレオマーを優先して分離する工程について説明する。

本工程では、ジアステレオマーの物性の違いを利用した一般的な分離方法を用いることが出来、例えばカラムクロマトグラフィー、遠心クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等のクロマトグラフィー、分別蒸留、又は適当な溶媒中から一方のジアステレオマーを優先的に晶出させることにより、目的とする分離を行うことが出来る。

また、前記式(3)で表される化合物と酸との塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることにより、特定の立体配置を有する前記式(5)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩を単離精製することも出来る。なお、一回の分離操作での分離効率が不十分な場合は、該操作を繰り返すことにより、単一のジアステレオマーとして分離することが可能である。

前記酸としては、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸；弗化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素；硫酸、過塩素酸、硝酸、リン酸等の無機酸；蟻酸、酢酸、安息香酸、プロピオン酸、シュウ酸、クエン酸、L-酒石酸、D-酒石酸、メソ-酒石酸、L-マンデル酸、D-マンデル酸等のカルボン酸等が挙げられ、好ましくはメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸、又は弗化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素であり、更に好ましくはメタンスルホン酸、塩化水素、又は臭化水素である。なお、ハロゲン化水素はガスを使用するか、若しくは酢酸エチル、メタノール、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解させたものを使用してもよく、又は水溶液である弗化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸のいずれを使用しても良い。

前記酸の使用量としては、前記化合物(3)に対し、好ましくは0.5~2倍モル量であり、更に好ましくは0.8~1.2倍モル量である。

前記溶媒としては、湿結晶からの溶媒の乾燥や溶剤の回収再利用（蒸留回収）等の点を考慮すると、比較的沸点の低い溶媒が好ましく、このような溶媒としては、一般には1気圧以下で沸点が約100℃以下のものが挙げられる。前記溶媒としては特に限定されないが、用いる酸の種類に応じて好適に選択される。

例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸、特にメタンスルホン酸を用いる場合、前記溶媒として例えば、蟻酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-プロピル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル、γ-ブチロラクトン等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジn-ブチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、メチルシクロヘキシルエーテル、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；ペンタン、石油エーテル、ネオペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、ヘプタン、シクロヘプタン、オクタン、イソオクタン、ベンゼン、トルエン、o-キシレン、m-キシレン、p-キシレン、エチルベンゼン等の炭化水素系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；水等が挙げられる。更に好ましくは、溶剤コストや取り扱い性の総合的観点から、酢酸エチル、アセトン、又はジメトキシエタンが挙げられる。これら溶媒は単独で用いてもよく、2種以上混合して用いてもよく、その場合、混合比は特に制限されない。

前記スルホン酸と前記溶媒を組み合わせることで、優先的に晶出させることが出来る前記化合物（5）の立体配置は、\*2がSであり\*1がRであるか、又は、\*2がRであり\*1がSである。

また、前記酸として弗化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素等のハロゲン化水素、特に塩化水素、又は臭化水素を用いる場合、前記溶媒として好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒、又は水等が挙げられる。これら溶媒は単独で用いても、2種以上を混合してもよく、アルコール系溶媒どうしを混合する場合は、その混合比に制限はないが、アルコール系溶媒と水を混合する場合は、その混合比（水の重量／アルコール系溶媒の重量）が1以下になることが好ましい。更に好ましくは、エタノール、又はエタノールと水の混合溶媒が用いられる。

前記ハロゲン化水素と前記溶媒を組み合わせることで、優先的に晶出させることが出来る前記化合物（5）の立体配置は、\*2がRであり\*1がRであるか、又は、\*2がSであり\*1がSである。

前記溶媒の使用量は、前記化合物（5）の結晶化のための操作終了時において、取得物の流動性が維持できる量であるのが好ましく、例えば前記化合物（3）に対し、好ましくは約50倍重量以下であり、更に好ましくは約1～30倍重量である。

反応及び結晶化の際の前記化合物（3）、酸、及び溶媒の添加方法や添加の順番は特に制限されないが、好ましくは例えば前記化合物（3）と溶媒からなる溶液に酸を添加するか、又は酸と溶媒からなる溶液に前記化合物（3）を添加してもよい。結晶化は試剤を添加する際に徐々に行うことが好ましいが、別の方法として、結晶化が行われない溶媒中で前記化合物（3）と酸から塩形成を行った後、減圧加熱等により溶媒を留去して前記化合物（5）のジアステレオマー混合物を得た後、溶媒を加えて再度結晶化を行ってもよい。この際、結晶化の方法としては冷却晶析、濃縮晶析、又はこれらを組み合わせた方法でもよく、前記濃縮晶析が前記溶媒以外の他の溶媒からなる溶液を前記溶媒からなる溶液に置換していく晶析法であってもよい。また、結晶化に際しては、種晶を添加してもよい。

本工程の反応及び結晶化は、室温付近で実施することができるが、必要に応じて、加温又は冷却をすることができ、例えば、約60℃以下、通常は-30℃～50℃で行う。

このようにして得られた前記化合物(5)は固液分離を行い、取得結晶中に母液が残存して品質を低下させる場合には、必要に応じて、更に取得結晶を洗浄し、乾燥することができる。前記固液分離の方法としては特に限定されず、例えば、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法が挙げられる。前記乾燥の方法としては、例えば、熱分解や熔融を避けて約60℃以下で、減圧乾燥(真空乾燥)するのが好ましい。

また、このようにして得られた前記化合物(5)は、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム水溶液、又は炭酸水素ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液で処理するなどの簡単な方法により、前記式(4)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンに変換することができる。

次に、前記式(4)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩を立体選択的に還元することにより、前記式(6)で表される光学活性 $\beta$ -置換アミノアルコール、又はその塩を製造する工程について説明する。

本工程の還元剤としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化シアノホウ素テトラブチルアンモニウム、水素化トリエチルホウ素リチウム、水素化トリsec-ブチルホウ素リチウム、水素化トリイソアミルホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素ナトリウム、水素化トリsec-ブチルホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ジボラン、ボラン-ジメチルスルフィド錯体、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボラン-モルホリン錯体、ボラン-トリフェニルホスフィン錯体、カテコールボラン、9-ボラビシクロ[3, 3, 1]ノナン等のホウ素化合物；水素化リチウムアルミ

ニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリ *t e r t* -ブトキシアルミニウム等のアルミニウム化合物等のヒドリド還元剤が挙げられ、より好ましくは、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウムであり、更に好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

また、本工程の還元剤としては、アルミニウムトリイソプロポキシド、又はトリメチルアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、トリイソブチルアルミニウム等のアルミニウム化合物とイソプロパノールから調製されるアルミニウムイソプロポキシド化合物等の水素移動型還元剤を用いることも出来る。

前記還元剤の使用量としては、前記化合物（４）又は（５）に対し、好ましくは 0. 25～5 倍モル量、更に好ましくは 0. 5～2 倍モル量である。

本反応の反応温度としては、反応時間短縮、及び収率向上の観点から好ましくは -50～70℃、更に好ましくは -10～40℃である。

本反応に使用できる溶媒としては、例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メチル *t e r t* -ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸 *n*-プロピル、酢酸 *t e r t* -ブチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；水等が挙げられる。好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール系溶媒；水等である。前記溶媒は単独で用いても、2種以上を混合してもよく、その場合、混合比に特に制限はない。更に好ましくはエタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である。

前記溶媒の使用量としては、前記化合物（４）又は（５）に対し、好ましくは

約 50 倍重量以下であり、更に好ましくは約 1 ～ 30 倍重量である。

反応の際の前記化合物（４）又は（５）、還元剤、及び溶媒の添加方法や添加の順番は特に制限されない。

本反応における立体選択性は、好ましくはアンチ選択性である。即ち、前記光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール（６）における立体配置として、\*2 が S で \*3 が R であるか、又は、\*2 が R で \*3 が S であるのが好ましい。更に好ましくは、\*2 が S であり \*1 が R であり \*3 が R であるか、又は、\*2 が R であり \*1 が R であり \*3 が S であるか、\*2 が R であり \*1 が S であり \*3 が S であるか、又は、\*2 が S であり \*1 が S であり \*3 が R である。

本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水、又は必要に応じて塩酸水溶液、硫酸水溶液、酢酸水溶液等の酸水溶液を加えて中和し、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。このようにして得られた目的物は、後続工程に使用できる十分な純度を有しているが、後続工程の収率、若しくは後続工程で得られる化合物の純度を更に高める目的で、カラムクロマトグラフィー、分別蒸留、晶析等の一般的な精製手法、又は酸との塩を形成させ、適当な溶媒中から晶析する方法により、更に純度を高めてもよい。

次に、前記式（６）で表される光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することにより、前記一般式（７）で表される  $\beta$ -アミノアルコール、又はその塩を製造する工程について説明する。

加水素分解反応は、遷移金属触媒存在下に水素を用いて行うか、又は遷移金属触媒存在下にイソプロパノール、sec-ブタノール、蟻酸、蟻酸アンモニウム、

蟻酸トリエチルアンモニウム等を用いて、水素移動型反応により行うことが出来る。

前記遷移金属触媒は、例えば白金、ロジウム、パラジウム、ニッケル、ルテニウム、イリジウム、又はレニウムであり、より具体的には白金、ロジウム、パラジウム、ニッケル、ルテニウム、イリジウム、又はレニウム等の金属、合金、若しくはその塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酸化物、硫化物、硼化物、水酸化物、シアニ化物、アセチルアセトネート、酢酸塩、又はトリフルオロ酢酸塩等が挙げられ、具体的には、白金金属、白金黒、白金（I I）アセチルアセトネート、白金（I I）ビス（ベンゾニトリル）ジクロリド、臭化白金（I I）、臭化白金（I V）、塩化白金（I I）、塩化白金（I V）、白金（I I）シアニド、ヨウ化白金（I I）、白金イリジウム合金、酸化（I V）白金、酸化（I V）白金水和物、白金ロジウム合金、白金パラジウム合金、硫化白金（I V）、ロジウム金属、ロジウム黒、酢酸ロジウム（I I）、ロジウム（I I）アセチルアセトネート、臭化ロジウム（I I）水和物、塩化ロジウム（I I I）、塩化ロジウム（I I I）水和物、ヘキサフルオロブタン酸ロジウム（I I）、ヘキサノ酸ロジウム（I I）、ヨウ化ロジウム（I I I）水和物、硝酸ロジウム（I I I）、酸化ロジウム（I I I）、酸化ロジウム（I I I）水和物、リン酸ロジウム（I I I）、硫酸ロジウム（I I I）、トリフルオロ酢酸ロジウム（I I）、パラジウム金属、パラジウム黒、酢酸パラジウム（I I）、パラジウム（I I）アセチルアセトネート、パラジウム（I I）ビス（ベンゾニトリル）ジクロリド、臭化パラジウム（I I）、塩化パラジウム（I I）、パラジウム（I I）シアニド、水酸化パラジウム（I I）、ヨウ化パラジウム（I I）、硝酸パラジウム（I I）、硝酸パラジウム（I I）水和物、酸化パラジウム（I I）、酸化パラジウム（I I）水和物、プロピオン酸パラジウム（I I）、硫酸パラジウム（I I）、硫化パラジウム（I I）、トリフルオロ酢酸パラジウム（I I）、ニッケル金属、ラネーニッケル、硼化ニッケル、酸化ニッケル（I I）、ルテニウム金属、ルテニウム黒、ルテニウム（I I I）アセチルアセトネート、臭化ルテニウム（I I I）、臭化ルテニウム（I I I）水和物、塩化ルテニウム（I I I）、塩化ルテニウム（I I I）水和物、ヨ



ウ化ルテニウム (I I I)、塩化ニトロシルルテニウム (I I I) 水和物、硝酸ニトロシルルテニウム (I I I)、酸化ルテニウム (I V)、酸化ルテニウム (I V) 水和物、イリジウム金属、イリジウム (I I I) アセチルアセトネート、臭化イリジウム (I I I) 水和物、塩化イリジウム (I I I)、塩化イリジウム (I I I) 塩酸塩、塩化イリジウム (I V) 水和物、酸化イリジウム (I V)、酸化イリジウム (I V) 水和物、レニウム金属、塩化レニウム (I I I)、塩化レニウム (V)、弗化レニウム (I V)、酸化レニウム (I V)、酸化レニウム (V I)、酸化レニウム (V I I)、硫化レニウム (V I I) 等が挙げられる。

また、これらの触媒は、触媒活性、再現性、保存安定性、操作性、リサイクルの観点から、粉末担体に分散させた触媒を用いることがより好ましい。前記粉末担体としては、例えば炭素、アルミナ、シリカーアルミナ、シリカ、炭酸バリウム、硫酸バリウム、炭酸カルシウム、酸化チタン、酸化ジルコニウム、ゼオライト、又はアスベスト等が挙げられ、好ましくは、これら粉末担体に担持された白金、ロジウム、又はパラジウムの金属、若しくはその硫化物、又は水酸化物等である。

より具体的には、例えば白金-炭素、硫化白金 (I I) -炭素、白金-アルミナ、白金-シリカーアルミナ、白金-シリカ、白金-炭酸バリウム、白金-硫酸バリウム、白金-炭酸カルシウム、白金-酸化チタン、白金-酸化ジルコニウム、白金-ゼオライト、白金-アスベスト、白金ロジウム合金-炭素、白金パラジウム合金-炭素、ロジウム-炭素、ロジウム-アルミナ、ロジウム-シリカ、ロジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム (I I) -炭素、硫化パラジウム (I I) -炭素、パラジウム-アルミナ、パラジウム-シリカーアルミナ、パラジウム-シリカ、パラジウム-炭酸バリウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸カルシウム、パラジウム-酸化チタン、パラジウム-酸化ジルコニウム、パラジウム-ゼオライト、パラジウム-アスベスト、ルテニウム-炭素、ルテニウム-アルミナ、ルテニウム-シリカ、ルテニウム-炭酸カルシウム、イリジウム-炭素、イリジウム-アルミナ、イリジウム-シリカ、イリジウム-炭酸カルシウム等が挙げられ、好ましくは、パラジウム-炭素、ロ

ジウム-炭素、白金-炭素、白金パラジウム合金-炭素、水酸化パラジウム（I I）-炭素等が挙げられ、更に好ましくはパラジウム-炭素、又は水酸化パラジウム（I I）-炭素が挙げられる。また、これら遷移金属触媒は、単独で用いてもよく、2種以上併用してもよい。前記遷移金属触媒の使用量としては、前記化合物（6）に対し、1倍モル量以下、好ましくは0.5倍モル量以下、更に好ましくは0.2倍モル量以下である。

本反応の反応温度としては、反応時間短縮、及び収率向上の観点から好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、更に好ましくは $0 \sim 70^{\circ}\text{C}$ である。本反応における水素圧は、反応時間短縮、及び収率向上の観点から好ましくは50気圧以下であり、更に好ましくは1~10気圧である。

本反応に使用できる反応溶媒は、例えば、水；メタノール、エタノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール等のアルコール系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メチル *tert*-ブチルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル、酢酸 *n*-プロピル、酢酸 *tert*-ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等のアミド系溶媒；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒；ヘキサメチルリン酸トリアミド等のリン酸アミド系溶媒等が挙げられる。前記有機溶媒は、単独で用いても、2種以上を混合してもよく、その混合比に特に制限はない。

好ましくは、水、メタノール、エタノール、トルエン、酢酸エチル、アセトン、塩化メチレン、メチル *tert*-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、更に好ましくは、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等である。

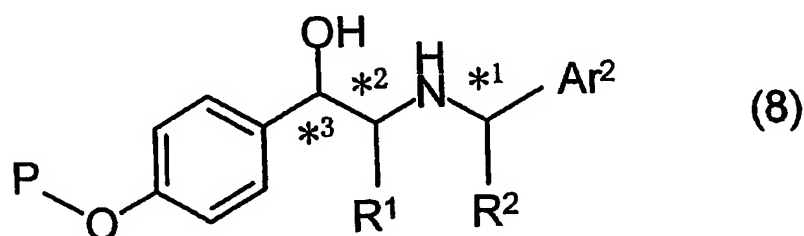
反応の際の前記化合物（6）、遷移金属触媒、及び溶媒の添加方法や添加の順番は特に制限されない。水素を用いて行う場合は、これら混合溶液を減圧脱気した

後に、水素を充填して行うとよい。

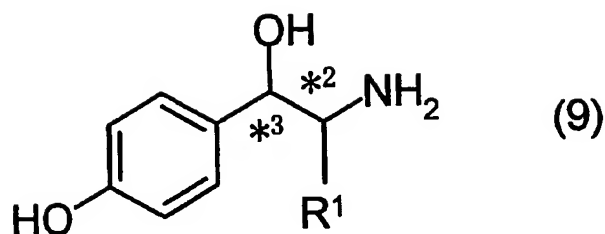
本反応の後処理としては、反応液から生成物を取得するための一般的な後処理を行えばよい。例えば、反応終了後の反応液に水を加え、一般的な抽出溶媒、例えば酢酸エチル、ジエチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、ヘキサン等を用いて抽出操作を行う。得られた抽出液から、減圧加熱等の操作により反応溶媒及び抽出溶媒を留去すると目的物が得られる。また、反応溶媒に不溶の遷移金属触媒を用いる場合は、減圧濾過、加圧濾過、又は遠心分離等の操作により遷移金属触媒を濾別した後、減圧加熱等の操作により反応溶媒を留去して目的物を得ることが出来る。このようにして得られた目的物は、十分な純度を有しているが、更にカラムクロマトグラフィー、分別蒸留、晶析等の操作により精製を行うか、酸との塩を形成させ、適当な溶媒中から晶析を行うことにより精製を行い、純度を高めてもよい。

このようにして得られた前記化合物（７）の立体配置は、前記化合物（６）の立体配置を維持しており、好ましくは、\*2がSであり\*3がRであるか、又は、\*2がRであり\*3がSである。

次に、前記化合物（６）として、下記式（８）；



（式中、Ar<sub>2</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、P、\*1、\*2、\*3 は前記と同じ）で表される光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩を用い、必要に応じて水酸基を脱保護した後、加水素分解することにより、下記式（９）；



(式中、R1、\*2、\*3 は前記と同じ) で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩を製造する工程について説明する。

ベンジル型保護基を脱保護する方法は、一般に遷移金属触媒存在下に水素化することで行えるため、脱保護した後に後処理することなく、連続して加水素分解反応を行うことが出来る。

本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

また、アロイル型保護基を脱保護する方法は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン等の塩基を、水、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水とメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中で作用させることにより行うか、又は塩化水素(塩酸)、臭化水素(臭化水素酸)、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて、水、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水とメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中で作用させることにより、加溶媒分解、又は加水分解することにより行うことが出来る。

前記塩基の使用量としては、前記化合物(8)に対し、好ましくは1~50倍

モル量、更に好ましくは1～10倍モル量である。また、前記酸の使用量としては、前記化合物(8)に対し、好ましくは20倍モル量以下、更に好ましくは1倍モル量以下である。

本工程の反応温度は、反応時間短縮、及び収率向上の観点から好ましくは-30～100℃であり、更に好ましくは0～50℃である。

反応の際の前記化合物(8)、塩基若しくは酸、及び溶媒の添加方法や添加の順番は特に制限されない。

また、スルホニル型保護基を脱保護する方法は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン等の塩基を、水、又はメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、又は水とメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒との混合溶媒中で作用させることにより行うことが出来る。

前記塩基の使用量としては、前記化合物(8)に対し、好ましくは1～50倍モル量、更に好ましくは1～10倍モル量である。

本工程の反応温度は、反応時間短縮、及び収率向上の観点から好ましくは0～100℃であり、更に好ましくは20～70℃である。

反応の際の前記化合物(8)、塩基、及び溶媒の添加方法や添加の順番は特に制限されない。

このようにして脱保護した前記式(8)においてPが水素原子である光学活性β-置換アミノアルコール又はその塩は、遷移金属触媒存在下に水素化することにより、前記式(9)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩に変換することが出来る。本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

次に、前記式(4)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩を立体選択的に還元し、同時に加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコール、又はその塩を製造する工程について説明する。

本工程の立体選択的還元反応と加水素分解反応は、遷移金属触媒存在下に水素を用いて行うことが出来る。本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、使用できる溶媒、後処理法等は、前記式(6)で表される光学活性 $\beta$ -置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することにより、前記式(7)で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコール、又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

本反応における立体選択性は、好ましくはアンチ選択性である。即ち、前記式(7)で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコールにおける立体配置は、好ましくは、\*2がSであり\*3がRであるか、又は、\*2がRであり\*3がSである。

次に、前記式(4)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩において、Ar1が前記式(10)で表されるp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基であり、必要に応じて脱保護した後に、立体選択的還元と同時に加水素分解することにより、前記式(9)で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコール又はその塩を製造する工程について説明する。

本工程における、水酸基の脱保護法については、前記化合物(8)の脱保護法と同様である。

このようにして得られた前記式(4)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩において、Ar1がp-ヒドロキシフェニル基である化合物を、遷移金属触媒存在下に水素化することで、前記式(9)で表される光学活性 $\beta$ -アミノアルコール又はその塩を製造することが出来る。

本工程において、使用できる遷移金属触媒とその使用量、反応温度、水素圧、

使用できる溶媒、後処理法等は、前記式（６）で表される光学活性β－置換アミノアルコール又はその塩を加水素分解することにより、前記式（７）で表される光学活性β－アミノアルコール又はその塩を製造する工程で行った詳細説明と同じである。

以上のようにして製造した前記式（９）で表される光学活性β－アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩は、アルコール系溶媒を用いて晶析することにより、混入している不純物を母液に除去し、結晶として単離精製することも出来る。

ここで、非光学活性な酸との塩としては、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、蔞酸塩、安息香酸塩、p－ニトロ安息香酸塩、マロン酸塩等のカルボン酸塩等が挙げられ、更に好ましくは塩酸塩、臭化水素酸塩、又はメタンスルホン酸塩である。

前記アルコール系溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n－ブタノール、sec－ブタノール、tert－ブタノール、シクロヘキサノール、又はエチレングリコール等が挙げられ、好ましくはメタノール、エタノール、又はイソプロパノールである。これらアルコール系溶媒は単独で用いても、２種以上を混合してもよく、その混合比は特に制限されない。

前記アルコール系溶媒の使用量は、前記化合物（９）の結晶化のための操作が終了した時点において、取得物の流動性が維持できる量であるのが好ましく、例えば前記化合物（９）に対し、好ましくは約５０倍重量以下であり、更に好ましくは約１～３０倍重量である。

本発明で除去できる不純物としては、例えば前記化合物（９）の製造過程において副生する不純物（構造類似化合物）、及び前記化合物（９）の４つの立体異性体の内、目的とする立体配置を有する化合物以外の立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー、及びエナンチオマーのジアステレオマー）が挙げられる。特に本発明は、一般に除去困難なジアステレオマーとエナンチオマーの除去におい

て、優れた除去効果を発揮する。

即ち、目的とする化合物が前記式（９）において、\*２がＳで\*３がＲの絶対配置を有する化合物である場合、混入している不純物としては、\*２がＳで\*３がＳの絶対配置を有する化合物（ジアステレオマー）、又は、\*２がＲで\*３がＳの絶対配置を有する化合物（エナンチオマー）が挙げられる。また、目的とする化合物が前記式（９）において、\*２がＲで\*３がＳの絶対配置を有する化合物である場合、混入している不純物としては、\*２がＲで\*３がＲの絶対配置を有する化合物（ジアステレオマー）、又は、\*２がＳで\*３がＲの絶対配置を有する化合物（エナンチオマー）が挙げられる。

また本発明において、前記式（９）で表される化合物の収量、処理濃度、液性状、又は得られる結晶の物性のうち少なくとも１つを改善するために、さらに補助的な溶媒を用いて行うことが出来る。

ここで、前記補助的な溶媒としては特に限定されないが、例えば水；酢酸エチル、酢酸ｎ－プロピル、酢酸ｔ e r t－ブチル等のエステル系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メチルｔ e r t－ブチルエーテル、ジメトキシエタン、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、１，１，１－トリクロロエタン等のハロゲン系溶媒；ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶剤；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒等が挙げられる。これら補助的な溶媒は単独で用いても、２種以上を混合してもよく、その混合比は特に制限されない。好ましくは酢酸エチル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルｔ e r t－ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アセトン、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン、トルエン、又はアセトニトリル等であり、更に好ましくは酢酸エチル、トルエン、又は塩化メチレンである。前記補助的な溶媒の好適な使用量は、簡単な実験で求めることが出来る。好ましくは例えば、結晶化のための操作が終了した時点で、前記アルコール系溶媒との容量比（前記補助的な溶媒／前記アルコール系溶媒）が０．１以上、更に好ましくは１以上となる量である。



前記化合物（９）の結晶化の際には、冷却晶析、濃縮晶析等の晶析方法、又は、これらの晶析方法を組み合わせて用いることが出来る。なお、前記濃縮晶析は、前記アルコール系溶媒以外の他の溶媒からなる溶液を前記アルコール系溶媒からなる溶液に置換していく晶析法であってもよい。好ましくは、前記化合物（９）の前記アルコール系溶媒からなる溶液に、前記補助的な溶媒を添加して行うとよい。また、結晶化に際しては、種晶を添加してもよい。

本工程の精製、単離方法は、室温付近で実施することができるが、必要に応じて、加温又は冷却をすることができ、例えば、約 60℃以下、通常は -30℃～50℃で行う。

このようにして得られた前記化合物（９）は固液分離を行い、取得結晶中に母液が残存して品質を低下させる場合には必要に応じて、更に取得結晶を洗浄し、乾燥することができる。前記固液分離の方法としては特に限定されず、例えば、加圧濾過、減圧濾過、遠心分離等の方法が挙げられる。前記乾燥の方法としては、例えば、熱分解や溶融を避けて約 60℃以下で、減圧乾燥（真空乾燥）するのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

#### α-置換ケトン（１）の製造例

参考例 1 1-〔4-（ベンジロキシ）フェニル〕-2-プロモ-1-プロパノンの製造

4-ベンジロキシプロピオフェノン 24.00 g (100 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (100 mL) に、臭素 23.973 g (1.5 当量) のヘキサン溶液 (20 mL) を 20℃ でゆっくり加え、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL、酢酸エチル 100 mL を加えて抽出し、さらに有機層を 20 重量% チオ硫酸ナトリウム水溶液 30 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。ここに、

ヘキサン200mLを加えて晶析することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノンを白色結晶として得た(31.12g、単離収率：95%)。

$\alpha$ -置換ケトン(1)から光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン(4)の製造例

実施例1 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンの製造

参考例1にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン3.19g(10mmol)のアセトニトリル溶液(20mL)に、(S)-1-フェネチルアミン2.662g(22mmol)を加え、40℃、4時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、酢酸エチル30mL、水20mLを加えて抽出し、さらに水20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた(反応収率：80%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム：YMC ODS-A A-303 4.6×50mm、溶離液：アセトニトリル/1mMリン酸緩衝液(pH=2.5)=1/1、流速：0.5mL/min、カラム温度：40℃、検出器：UV210nm、保持時間：(2R)-体=8.3分、(2S)-体=8.4分)にて算出すると、(2R)-体/(2S)-体=1/1であった。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製(酢酸エチル/ヘキサン=1/4で展開)することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンを淡黄色固体として得た(242.6mg、単離収率：6%、(2R)-体/(2S)-体=93/7(86% d. e.))。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz/ppm):  $\delta$  1.29 (3H, d), 1.38 (3H, d), 2.1-2.6 (1H, brs), 3.87 (1H, q), 4.24 (1H, q), 5.11 (2H, s), 6.97 (2H, d), 7.2-7.5

(1.0 H, m)、7.80 (2 H, d)

$\alpha$ -置換ケトン (1) から学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例 2 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例 1 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン 2.797 g (8.77 mmol)、トリエチルアミン 1.775 g (2 当量) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に、(S)-フェネチルアミン 1.273 g (1.2 当量) を加え、40℃、16 時間攪拌した。水 20 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 30 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた (反応収率: 79%)。次に、酢酸エチル 30 mL で均一溶液とした後、メタンスルホン酸 1.01 g を加えて 15℃、30 分攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (855.1 mg、単離収率: 20%)。このもののジアステレオマー比を実施例 1 に記載の方法で算出すると、(2R)-体 / (2S)-体 = 100 / 0 (100% d. e.) であった。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm):  $\delta$  1.70 (3H, d)、1.89 (3H, d)、2.82 (3H, s)、4.54 (1H, brs)、4.85 (1H, brs)、5.13 (2H, s)、6.96 (2H, d)、7.2-7.3 (3H, brs)、7.3-7.5 (5H, m)、7.69 (2H, d)、7.71 (2H, d)、8.06 (1H, brs)、10.17 (1H, brs)

$\alpha$ -置換ケトン (1) から光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例3 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例1にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-プロモ-1-プロパノン31.12g(95.4mmol)、トリエチルアミン19.31g(2当量)のアセトニトリル溶液(100mL)に、(R)-フェネチルアミン13.852g(1.2当量)を加え、40℃、16時間攪拌した。水50mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル100mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた(反応収率:85%)。次に、酢酸エチル100mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸7.785gを加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(18.84g、単離収率:43%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム:ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液:ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速:0.5mL/min、カラム温度:35℃、検出器:UV210nm、保持時間:(2S)-体=16.1分、(2R)-体=12.2分)で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=96.5/3.5(92.0%d.e.)であった。

α-置換ケトン(1)から光学活性α-置換アミノケトンのジアステレオマー(3)の製造例

実施例4 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物の製造

参考例1にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-プロモ-1-プロパノン25.00g(78.3mmol)、トリエチルアミン15.85

g (2当量) のアセトニトリル溶液 (100 mL) に、(R) - フェニルアミン 11.389 g (1.2当量) を加え、40℃、16時間攪拌した。水 50 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 100 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた (30.2238 g、86.8重量%、反応収率：93%)。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例5 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.70 g (5 mmol) に、ジエチルエーテル 10 mL、メタノール 2 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1当量) を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (725.9 mg、単離収率：31%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体 / (2R)-体 = 99.0 / 1.0 (98.0% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマー

一を優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 6 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、酢酸イソプロピル 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (1453.6 mg、単離収率：60%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=88.4/11.6 (76.8% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 7 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、塩化メチレン 5 mL、トルエン 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (925.3 mg、単離収率：37%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出する

と、(2S)-体/(2R)-体=99.8/0.2(99.6% d. e.)であった。

光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物(3)に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩(5)の単離精製例(製造例)

実施例8 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.070g(5mmol)に、アセトニトリル5mL、トルエン10mLを加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸480.5mg(1当量)を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(822.3mg、単離収率:34%)。このもののジアステレオマー比を実施例3に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=98.6/1.4(97.2% d. e.)であった。

光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物(3)に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩(5)の単離精製例(製造例)

実施例9 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例4にて製造した1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物2.0

70 g (5 mmol) に、エタノール 5 mL、ヘキサン 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (774.7 mg、単離収率: 33%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体 / (2R)-体 = 98.4 / 1.6 (96.8% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 10 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、アセトン 10 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (920.2 mg、単離収率: 41%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体 / (2R)-体 = 99.8 / 0.2 (99.6% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製



造例)

実施例 11 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070g (5mmol) に、ジメトキシエタン 10mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5mg (1当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (1045.6mg、単離収率：45%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、2S/2R=99.6/0.4 (99.2% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 12 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070g (5mmol) に、テトラヒドロフラン 5mL、メチル tert-ブチルエーテル 5mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5mg (1当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (1508.0mg、単離収率：60%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=96.5/3.

5 (93.0% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 13 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造  
実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、イソプロパノール 10 mL、酢酸 *tert*-ブチル 5 mL を加えて均一溶液とした後、メタンスルホン酸 480.5 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (821.6 mg、単離収率: 35%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=99.7/0.3 (99.4% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 14 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン シュウ酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、酢酸エチル 5 mL、テトラヒドロフラン 10 mL を加

えて均一溶液とした後、シュウ酸 450.2 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-(((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノン シュウ酸塩を白色結晶として得た (1632.8 mg、単離収率: 69%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=43.3/56.7 (13.4% d. e.) であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 15 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-(((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノン 塩酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-(((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、エタノール 15 mL を加えて均一溶液とした後、濃塩酸 521.4 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-(((1R)-フェニルエチル)アミノ)-1-プロパノン 塩酸塩を白色結晶として得た (924.1 mg、単離収率: 44%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体/(2R)-体=1.0/99.0 (98.0% d. e.) であった。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400 MHz/ppm):  $\delta$  1.42 (3H, d), 1.66 (3H, d), 4.36 (1H, brs), 4.65 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.3-7.5 (5H, m), 7.86 (2H, d), 9.59 (1H, brs), 9.91 (1H, brs)

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物 (3) に溶媒を加え均一溶液とした後、酸を添加して塩を形成させ、溶液中から一方のジアステレオマーを優先的に晶析する光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の単離精製例 (製造例)

実施例 16 (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン 臭化水素酸塩の製造

実施例 4 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物 2.070 g (5 mmol) に、エタノール 15 mL を加えて均一溶液とした後、47 重量%臭化水素酸 860.9 mg (1 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン 臭化水素酸塩を白色結晶として得た (1019.9 mg、単離収率：46%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2S)-体 / (2R)-体 = 1.8 / 98.2 (96.4% d. e.) であった。  
1H-NMR (DMSO, 400 MHz / ppm):  $\delta$  1.39 (3H, d), 1.63 (3H, d), 4.37 (1H, brs), 4.72 (1H, brs), 5.23 (2H, s), 7.13 (2H, d), 7.3-7.5 (5H, m), 7.91 (2H, d), 9.47 (2H, brs)

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) を立体選択的に還元して光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール (6) を製造する例

実施例 17 (1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例 3 にて製造した (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩 4.556 g (10 mmol) のトルエン溶液 (20 mL) を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄した。ここに、エタノール 5 mL、水素化ホウ

素ナトリウム 189 mg (0.5 当量) を 15℃ で加えて、1 時間攪拌した。3 規定塩酸水溶液 3 mL を加えて反応を停止し、さらに 20 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えて抽出した。有機層を水 10 mL で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノールを無色油状物として得た (4.281 g, 反応収率: 87%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiralpak AD 4.6 × 250 mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 10/1、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (1R, 2S) - 体 = 12.3 分、(1S, 2S) - 体 = 11.0 分) で算出すると、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 82.1/17.9 であった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz / ppm): δ 0.91 (3H, d)、1.42 (3H, d)、2.5 - 3.4 (1H, brs)、2.79 (1H, dq)、3.95 (1H, q)、4.52 (1H, s)、5.05 (2H, s)、6.91 (2H, d)、7.15 (2H, d)、7.2 - 7.5 (10H, m)

光学活性 α-置換アミノケトン塩 (5) を立体選択的に還元して光学活性 β-置換アミノアルコール (6) を製造する例

実施例 18 (1R, 2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノールの製造

実施例 3 にて製造した (2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩 2.317 g (5 mmol) のエタノール溶液 (10 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 290 mg (1.5 当量) を 15℃ で加えて、1 時間攪拌した。3 規定塩酸水溶液 5 mL を加えて反応を停止し、酢酸エチル 20 mL、20 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 4 mL を加えて抽出した。有機層を水 10 mL で 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R,

(2S)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]-1-propanol as a colorless oily substance (1.9852 g, reaction yield: 85%). The diastereomer ratio of this compound was determined by the method described in Example 17 to be (1R, 2S)-body / (1S, 2S)-body = 92.4 / 7.6.

Optically active  $\alpha$ -substituted amino ketone salt (5) is reduced stereoselectively to optically active  $\beta$ -substituted amino alcohol (6) to produce Example

Example 19 (1R, 2S)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]-1-propanol synthesis

Example 3 was used to synthesize (2S)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]-1-propanol. Methanesulfonic acid salt 2.317 g (5 mmol) of the ethanol solution (10 mL), water (1 mL) was added, and 385 mg (2 equivalents) of sodium borohydride was added at 15°C with stirring for 1 hour. 5 mL of 3N hydrochloric acid solution was added to stop the reaction, 20 mL of ethyl acetate and 20% aqueous sodium hydroxide solution 4 mL were added for extraction. The organic layer was washed with water 10 mL, dried with anhydrous magnesium sulfate, and the solvent was removed under reduced pressure. (1R, 2S)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]-1-propanol was obtained as a colorless oily substance (2.571 g, reaction yield: 83%). The diastereomer ratio of this compound was determined by the method described in Example 17 to be (1R, 2S)-body / (1S, 2S)-body = 95.3 / 4.7.

Optically active  $\alpha$ -substituted amino ketone salt (5) is reduced stereoselectively to optically active  $\beta$ -substituted amino alcohol (6) to produce Example

Example 20 (1S, 2R)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-[(1R)-1-phenylethyl]amino]-1-propanol synthesis

Example 15 was used to synthesize (2R)-1-[4-(benzyloxy)phenyl]-

2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン 塩酸塩 738 mg (2 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 151.3 mg (2 当量) を 15℃ で加えて、1 時間攪拌した。3 規定塩酸水溶液 4 mL を加えてクエンチし、トルエン 30 mL、20 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水 10 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た (906.8 mg、反応収率: 74%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiralpak AD 4.6×250 mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速: 1.0 mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (1S, 2R)-体=9.9 分、(1R, 2R)-体=12.4 分) で算出すると、(1S, 2R)-体/(1R, 2R)-体=8.4.3/15.7 であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) を立体選択的に還元して光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール (6) を製造する例

実施例 21 (1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例 2 にて製造した (2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩 227.8 mg (0.5 mmol) のエタノール溶液 (5 mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 37.7 mg (2 当量) を 15℃ で加えて、1 時間攪拌した。3 規定塩酸水溶液 3 mL を加えて反応を停止し、酢酸エチル 30 mL、20 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加えて抽出した。有機層を飽和食塩水 10 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[(1S)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た (182.

1 mg、反応収率：93%）。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（カラム：YMC ODS-A A-303 4.6×50 mm、溶離液：アセトニトリル／1 mMリン酸緩衝液（pH=2.5）=1／1、流速：0.5 mL/min.、カラム温度：40℃、検出器：UV 210 nm、保持時間：（1S, 2R）-体=8.1分、（1R, 2R）-体=9.0分）で算出すると、（1S, 2R）-体／（1R, 2R）-体=92／8であった。

光学活性β-置換アミノアルコール（6）を加水素分解して光学活性β-アミノアルコール（7）を製造する例

実施例22 （1R, 2S）-1-（4-ヒドロキシフェニル）-2-アミノ-1-プロパノール

実施例19にて製造した（1R, 2S）-1-〔4-（ベンジロキシ）フェニル〕-2-〔（（1R）-フェニルエチル）アミノ〕-1-プロパノール2.571 g（4.3 mmol）のテトラヒドロフラン2 mL、エタノール8 mLからなる溶液に、10% Pd/C 100 mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、35℃、6日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、（1R, 2S）-1-（4-ヒドロキシフェニル）-2-アミノ-1-プロパノールを飴状油状物として得た（反応収率：100%）。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ダイセルCROWNPAK CR(+) 4×150 mm、溶離液：過塩素酸水溶液（pH=1）、流速：0.4 mL/min.、カラム温度：25℃、検出器：UV 210 nm、保持時間：（1R, 2R）-体=9.4分、（1R, 2S）-体=9.8分、（1S, 2S）-体=11.0分、（1S, 2R）-体=12.9分）にて算出すると、光学純度95.6% e.e.、（1R, 2S）-体／（1S, 2S）-体=95.3／4.7であった。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO, 400 MHz/ppm）：δ 0.92（3H, d）、2.91（1H, m）、2.6-4.0（4H, Brs）、4.25（1H, s）、6.72（2H, d）、7.10（2H, d）



光学活性β-置換アミノアルコール(6)を加水素分解して光学活性β-アミノアルコール(7)を製造する例

実施例23 (1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例20にて製造した(1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[[[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノール2.571g(4.3mmol)のテトラヒドロフラン2mL、エタノール8mLからなる溶液に、10%Pd/C100mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、35℃、6日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを飴状油状物として得た(反応収率:100%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度99.2%e.e.、(1S, 2R)-体/(1R, 2R)-体=86.2/13.8であった。

光学活性β-置換アミノアルコール(6)を加水素分解して光学活性β-アミノアルコール(7)を製造する例

実施例24 (1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例21にて製造した(1S, 2R)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[[[(1S)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノール182mg(0.46mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に、10%Pd/C100mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、35℃、3日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを飴状油状物として得た(反応収率:78%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度100%e.e.、(1S, 2R)-体/(1R, 2R)-体=93/7であった。

$\alpha$ -置換ケトン(1)の製造例

## 参考例2 1-フェニル-2-ブロモ-1-プロパノンの製造

プロピオフェノン4.934 g (36.82 mmol)の塩化メチレン溶液(5 mL)に、臭素6.4873 g (1.1当量)の塩化メチレン溶液(5 mL)を15℃でゆっくり加え、1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30 mL、酢酸エチル40 mLを加えて抽出し、さらに有機層を20重量%チオ硫酸ナトリウム水溶液20 mL、飽和食塩水20 mLで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-ブロモ-1-プロパノンを黄色油状物として得た(8.7633 g、粗収率：92%)。

 $\alpha$ -置換ケトン(1)から光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩(5)の製造例

## 実施例25 (2S)-1-フェニル-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例2にて製造した1-フェニル-2-ブロモ-1-プロパノン8.76 g (33.87 mmol)、トリエチルアミン7.448 g (73.6 mmol)のアセトニトリル溶液(30 mL)に、(R)-フェネチルアミン5.351 g (44.2 mmol)を加え、40℃、16時間攪拌した。水20 mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル40 mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20 mLで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が赤色油状物として得られた(10.63 g、反応収率：79%)。次に、酢酸エチル20 mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸3.364 g (35 mmol)を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-フェニル-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た(5232.9 mg、単離収率：40%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム：ダイセ

ルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液：ヘキサン／イソプロパノール＝10／1、流速：0.5mL/min.、カラム温度：35℃、検出器：UV210nm、保持時間：(2S)－体＝8.7分、(2R)－体＝7.4分)にて算出すると、(2S)－体／(2R)－体＝97.2／2.8(94.4% d. e.)であった。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz/ppm): δ 1.71 (3H, d)、1.92 (3H, d)、2.83 (3H, s)、4.58 (1H, m)、4.87 (1H, m)、7.27 (3H, m)、7.44 (2H, m)、7.54 (2H, m)、7.58 (1H, m)、7.71 (2H, m)、8.61 (1H, brs)、9.90 (1H, brs)

光学活性α-置換アミノケトン塩(5)を立体選択的に還元して光学活性β-置換アミノアルコール(6)を製造する例

実施例26 (1R, 2S)－1－フェニル－2－[[(1R)－フェニルエチル)アミノ]－1－プロパノールの製造

実施例25にて製造した(2S)－1－フェニル－2－[[(1R)－フェニルエチル)アミノ]－1－プロパノン メタンスルホン酸塩1745mg (5mmol)のエタノール溶液(10mL)に、水素化ホウ素ナトリウム378mg (2当量)を15℃で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル40mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて抽出した。有機層を水20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)－1－フェニル－2－[[(1R)－フェニルエチル)アミノ]－1－プロパノールを無色油状物として得た(1.3192g、粗収率：100%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム：ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液：ヘキサン／イソプロパノール＝10／1、流速：1.0mL/min.、カラム温度：35℃、検出器：UV210nm、保持時間：(1R, 2S)－体＝12.6分、(1S, 2S)－体＝11.8分)にて算出すると、(1R,

2 S) - 体 / (1 S, 2 S) - 体 = 93.4 / 6.6 であった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz / ppm):  $\delta$  0.87 (3H, d), 1.37 (3H, d), 1.6–2.4 (2H, brs), 2.82 (1H, m), 3.92 (1H, q), 4.46 (1H, d), 7.22–7.34 (10H, m)

光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール (6) を加水素分解して光学活性  $\beta$ -アミノアルコール (7) を製造する例

実施例 27 (1 R, 2 S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール  
塩酸塩

実施例 26 にて製造した (1 R, 2 S) - 1-フェニル-2- [(1 R) - フェニルエチル) アミノ] - 1-プロパノール 1.319 g (5 mmol) のテトラヒドロフラン 20 mL からなる溶液に、10% Pd/C 500 mg を加え、3 気圧水素条件下、35℃、6 日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1 R, 2 S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノールを無色油状物として得た (反応収率: 75%)。

ここにエタノール 40 mL、3 規定塩酸水溶液 2 mL を加えて減圧下に溶媒を留去し、得られる油状物にエタノール 1.5 mL、ジイソプロピルエーテル 10 mL を加えて晶析することにより、(1 R, 2 S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た (490.3 mg、単離収率: 40%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル CROWNPAK CR (+) 4×150 mm、溶離液: 過塩素酸水溶液 (pH=1)、流速: 0.5 mL/min.、カラム温度: 25℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (1 R, 2 S) - 体 = 10.6 分、(1 S, 2 S) - 体 = 11.7 分、(1 S, 2 R) - 体 = 14.1 分) にて算出すると、光学純度 97.0% e. e., (1 R, 2 S) - 体 / (1 S, 2 S) - 体 = 92.9 / 7.1 であった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz / ppm):  $\delta$  0.98 (3H, d), 5.02 (1H, s), 5.98 (1H, s), 7.26–7.36 (5H, m), 8.

17 (3H, brs)

#### $\alpha$ -置換ケトン (1) の製造例

##### 参考例3 1-フェニル-2-ブロモ-1-ブタノンの製造

ブチロフェノン9.917g (67.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20mL) に、臭素11.78g (1.1当量) のヘキサン溶液 (10mL) を5℃でゆっくりと加え、15℃まで昇温、1時間攪拌した。水20mL、酢酸エチル40mLを加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mLで3回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-ブロモ-1-ブタノンを淡桃色油状物として得た (23.94g、粗収率：92%)。

#### $\alpha$ -置換ケトン (1) から光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

##### 実施例28 (2S)-1-フェニル-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-ブタノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例3にて製造した1-フェニル-2-ブロモ-1-ブタノン12.07g (31.1mmol)、トリエチルアミン6.294g (2当量) のアセトニトリル溶液 (30mL) に、(R)-フェネチルアミン4.522g (1.2当量) を加え、40℃、16時間攪拌した。水30mLを加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル50mLを加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mL、飽和食塩水20mLで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-フェニル-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-ブタノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた (11.27g、反応収率：85%)。次に、酢酸エチル30mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸2.986g (1当量) を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-フェニル-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-ブタノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (4243.2mg、単離収率：36%)。この

もののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液：ヘキサン／イソプロパノール＝10／1、流速：0.5mL/min.、カラム温度：35℃、検出器：UV210nm、保持時間：(2S)－体＝8.0分、(2R)－体＝7.1分）にて算出すると、(2S)－体／(2R)－体＝91.5／8.5（83.0% d. e.）であった。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm):  $\delta$  0.86 (3H, t), 1.94 (3H, d), 2.17 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.88 (3H, s), 4.59 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 7.16–7.26 (3H, m), 7.40–7.53 (3H, m), 7.59 (2H, d), 7.67 (2H, d), 7.87 (1H, brs), 10.30 (1H, brs)

光学活性 $\alpha$ －置換アミノケトン塩（5）を立体選択的に光学活性 $\beta$ －置換アミノアルコール（6）を製造する例

実施例29 (1R, 2S)－1－フェニル－2－[[(1R)－フェニルエチル) アミノ]－1－ブタノールの製造

実施例28にて製造した(2S)－1－フェニル－2－[[(1R)－フェニルエチル) アミノ]－1－ブタノン メタンスルホン酸塩1815mg (5mmol) のテトラヒドロフラン(5mL)、エタノール(10mL)からなる溶液に、水素化ホウ素ナトリウム290mg (1.5当量) を15℃で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル40mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液4mLを加えて抽出した。有機層を水10mL、飽和食塩水20mLで順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)－1－フェニル－2－[[(1R)－フェニルエチル) アミノ]－1－ブタノールを無色油状物として得た(1.316g、粗収率：96%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ダイセルChiralpak AD 4.6×250mm、溶離液：ヘキサン／イソプロパノール＝10／1、流速：1.0mL/min.、カラ

△温度：35℃、検出器：UV210nm、保持時間：(1R, 2S) - 体 = 6.2分、(1S, 2S) - 体 = 5.6分) にて算出すると、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 93.3 / 6.7 であった。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz / ppm): δ 0.87 (3H, t), 1.17 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.39 (3H, d), 2.64 (1H, m), 3.90 (1H, q), 4.46 (1H, d), 7.1-7.4 (10H, m)

光学活性β-置換アミノアルコール(6)を加水分解して光学活性β-アミノアルコール塩(7)を製造する例

実施例30 (1R, 2S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノール塩酸塩

実施例29にて製造した(1R, 2S) - 1-フェニル-2-[(1R) - フェニルエチル]アミノ - 1-ブタノール1.316g (4.8mmol) のテトラヒドロフラン5mL、エタノール10mLからなる溶液に、10% Pd/C 400mgを加え、3気圧の水素雰囲気下、35℃、5日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノールを無色油状物として得た(反応収率: 100%)。ここにエタノール40mL、濃塩酸1mLを加えて減圧下に溶媒を留去し、得られる油状物にエタノール1mL、ジイソプロピルエーテル30mLを加えて晶析することにより、(1R, 2S) - 1-フェニル-2-アミノ-1-ブタノール塩酸塩を白色結晶として得た(848.5mg、単離収率: 88%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー(カラム: ダイセルCROWNPAK CR(+)) 4×150mm、溶離液: 過塩素酸水溶液(pH=1)、流速: 1.0mL/min.、カラム温度: 25℃、検出器: UV210nm、保持時間: (1R, 2S) - 体 = 14.8分、(1S, 2S) - 体 = 19.1分、(1S, 2R) - 体 = 30.3分) にて算出すると、光学純度100% e. e.、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 80.9 / 19.1 であった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400MHz / ppm): δ 0.82 (3H, t), 1.

4.5 (2H, m)、3.19 (1H, m)、5.04 (1H, brs)、6.00 (1H, brs)、7.2-7.4 (5H, m)、8.10 (3H, brs)

$\alpha$ -置換ケトン (1) から光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例 31 (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-([(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ)-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例 1 にて製造した 1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-プロモ-1-プロパノン 4.788 g (15 mmol)、トリエチルアミン 3.036 g (2 当量) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に、(R)-p-メトキシフェネチルアミン 2.718 g (1.2 当量) を加え、40℃、7 時間攪拌した。水 10 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 30 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-([(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ)-1-プロパノンのジアステレオマー混合物が黄色油状物として得られた (6.311 g、反応収率: 99%)。次に、酢酸エチル 50 mL で均一溶液とした後、メタンスルホン酸 1.296 g (0.9 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-([(1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ)-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (3332 mg、単離収率: 44%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiralpak AD 4.6×250 mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール=10/1、流速: 0.5 mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (2S)-体=19.9 分、(2R)-体=15.6 分) にて算出すると、(2S)-体/(2R)-体=98.4/1.6 (96.8% d. e.) であった。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz/ppm):  $\delta$  1.69 (3H, d), 1.



8.6 (3H, d), 2.84 (3H, d), 3.66 (3H, d), 4.52 (1H, brs), 4.83 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 6.73 (2H, d), 6.96 (2H, d), 7.40 (7H, m), 7.70 (2H, d), 7.97 (1H, brs), 10.03 (1H, brs)

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) を立体選択的に還元して光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール (6) を製造する例

実施例 32 (1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[[ (1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例 31 にて製造した (2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[[ (1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩 2847mg (5.9mmol) のエタノール溶液 (10mL) に、水素化ホウ素ナトリウム 335mg (1.5当量) を 15℃ で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液 5mL を加えて反応を停止し、酢酸エチル 30mL、20重量%水酸化ナトリウム水溶液 4mL を加えて抽出した。有機層を水 10mL、飽和食塩水 10mL で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[[ (1R)-(4-メトキシフェニル)エチル]アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た (2.523g、粗収率：99%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz/ppm):  $\delta$  0.88 (3H, d), 1.33 (3H, d), 2.76 (1H, dq), 3.84 (3H, s), 3.86 (1H, q), 4.38 (1H, d), 5.05 (2H, s), 6.86 (2H, d), 6.92 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.3-7.5 (5H, m)

光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール (6) を脱保護して光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール (6) を製造する例

実施例 3 3 (1R, 2S) - 1 - [4 - (ヒドロキシ) フェニル] - 2 - {[ (1R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノールの製造

実施例 3 2 にて製造した (1R, 2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - {[ (1R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノール 2.523 g (5.9 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、10% Pd/C 200 mg を加え、1 気圧の水素雰囲気下、15℃、4 日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S) - 1 - [4 - (ヒドロキシ) フェニル] - 2 - {[ (1R) - (4 - メトキシフェニル) エチル] アミノ} - 1 - プロパノールを淡黄色固体として得た (1.498 g、粗収率：84%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm): δ 0.88 (3H, d)、1.33 (3H, d)、2.0 - 3.0 (3H, brs)、2.75 (1H, dq)、3.80 (3H, s)、3.85 (2H, q)、4.38 (1H, d)、6.76 (2H, d)、6.86 (2H, d)、7.08 (2H, d)、7.19 (2H, d)

光学活性 α - 置換アミノケトン塩 (5) から光学活性 β - アミノアルコール (7) の製造例

実施例 3 4 (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール

実施例 3 にて製造した (2S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩 1.367 g (3 mmol) の酢酸エチル溶液 (30 mL) に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL を加えて洗浄した。水層を除去後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。ここに、10% Pd/C 500 mg、テトラヒドロフラン 6 mL、エタノール 10 mL を加え、3 気圧の水素雰囲気下、30℃、4 日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを飴状油状物として得た (反応収率：80%)。

このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例 22 に記載の方法により算出すると、光学純度 97.6% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 91.9 / 8.1 であった。

光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) から光学活性  $\beta$ -アミノアルコール (7) の製造例

実施例 35 (1S, 2R) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ - 1-プロパノール

実施例 16 にて製造した (2R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [(1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1-プロパノン 臭化水素酸塩 1.367 g (3 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 mL) に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて洗浄した。水層を除去後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物を得た。ここに、10% Pd/C 200 mg、テトラヒドロフラン 3 mL、エタノール 10 mL を加え、4 気圧の水素雰囲気下、30℃、3 日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1S, 2R) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ - 1-プロパノールを飴状油状物として得た。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例 22 に記載の方法により算出すると、光学純度 96.4% e. e., (1S, 2R) - 体 / (1R, 2R) - 体 = 86.3 / 13.7 であった。

$\alpha$ -置換ケトン (1) の製造例

参考例 4 1 - [4 - (メタンスルホニルオキシ) フェニル] - 2-プロモ - 1-プロパノンの製造

p-ヒドロキシプロピオフェノン 15.0 g (100 mmol)、トリエチルアミン 12.143 g (1.2 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) を 5℃ に冷却し、塩化メタンスルホニル 12.60 g (1.1 当量) を 30 分で滴下、1 時間攪拌した。水 40 mL、酢酸エチル 70 mL を加えて抽出し、さらに有機

層を飽和食塩水 50 mL で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、白色固体が得られた。この白色固体を酢酸エチル 40 mL、ヘキサン 120 mL から晶析することにより、p-（メタンスルホニルオキシ）プロピオフェノンを白色結晶として得た（21.17 g、単離収率：93%）。前記 p-（メタンスルホニルオキシ）プロピオフェノン 4.560 g（20 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（20 mL）に、臭素 3.516 g（1.1 当量）のヘキサン溶液（5 mL）を 15℃ で加え、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 mL、酢酸エチル 30 mL を加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-〔4-（メタンスルホニルオキシ）フェニル〕-2-ブロモ-1-プロパノンを黄色油状物として得た（10.12 g、粗収率：97%）。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm):  $\delta$  1.91 (3H, d), 3.21 (3H, s), 5.23 (1H, q), 7.40 (2H, d), 8.10 (2H, d)

#### $\alpha$ -置換ケトン (1) から光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例 36 (2S)-1-〔4-（メタンスルホニルオキシ）フェニル〕-2-〔((1R)-フェニルエチル) アミノ〕-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例 4 にて製造した 1-〔4-（メタンスルホニルオキシ）フェニル〕-2-ブロモ-1-プロパノン 3.07 g（10 mmol）、トリエチルアミン 2.024 g（2 当量）のアセトニトリル溶液（20 mL）に、(R)-フェネチルアミン 1.452 g（1.2 当量）を加え、15℃、16 時間攪拌した。水 10 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 30 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-〔4-（メタンスルホニルオキシ）フェニル〕-2-〔((1R)-フェニルエチル) アミノ〕-1-

プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた（反応収率：100%）。次に、酢酸エチル30mL、テトラヒドロフラン5mLで均一溶液とした後、メタンスルホン酸864mg（0.9当量）を加えて15℃、1時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た（2299.7mg、単離収率：51%）。このもののジアステレオマー比をNMRで算出すると、(2S)-体/(2R)-体=100/0（100% d. e.）であった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400MHz/ppm): δ 1.50 (3H, d), 1.65 (3H, d), 2.37 (3H, s), 3.47 (3H, s), 4.41 (1H, brs), 5.15 (1H, brs), 7.37-7.42 (3H, m), 7.53 (d, 4H), 8.10 (d, 2H), 9.26 (1H, brs), 9.53 (1H, brs)

光学活性 α-置換アミノケトン塩 (5) を立体選択的に還元して光学活性 β-置換アミノアルコール (6) を製造する例

実施例37 (1R, 2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノールの製造

実施例36にて製造した(2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩2.290g（5.2mmol）のエタノール溶液（15mL）に、水素化ホウ素ナトリウム590mg（3当量）を15℃で加えて、1時間攪拌した。3規定塩酸水溶液5mLを加えて反応を停止し、酢酸エチル40mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30mLを加えて抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-[4-(メタンスルホニルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル]アミノ]-1-プロパノールを無色油状物として得た（1.8299g、反応収率：84%）。このもののジ

アステレオマー比をNMRで算出すると、(1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 92 / 8 であった。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm): δ 0.87 (3H, d), 1.38 (3H, d), 2.82 (1H, m), 3.10 (1H, d), 3.12 (3H, s), 3.3-3.7 (1H, brs), 3.92 (1H, q), 4.41 (1H, d), 7.2-7.4 (9H, m)

α-置換ケトン(1)から光学活性α-置換アミノケトン塩(5)を製造する例

実施例38 (2S) - 1 - [4 - (メタンスルホニルオキシ) フェニル] - 2 - [(1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン 塩酸塩の製造

参考例4にて製造した1 - [4 - (メタンスルホニルオキシ) フェニル] - 2 - プロモ - 1 - プロパノン 3.66 g (11.93 mmol)、トリエチルアミン 2.414 g (2当量) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に、(S) - フェネチルアミン 1.735 g (1.2当量) を加え、15℃、16時間攪拌した。水 10 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 30 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1 - [4 - (メタンスルホニルオキシ) フェニル] - 2 - [(1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた (反応収率: 78%)。次に、エタノール 20 mL で均一溶液とした後、濃塩酸 1.12 g (0.9当量) を加え、減圧下に溶媒を留去し、得られる油状物にエタノール 15 mL を加えて15℃、1時間攪拌した。析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S) - 1 - [4 - (メタンスルホニルオキシ) フェニル] - 2 - [(1S) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン 塩酸酸塩を白色結晶として得た (1.7038 g、単離収率: 37%)。このもののジアステレオマー比をNMRで算出すると、(2S) - 体 / (2R) - 体 = 100 / 0 (100% d. e.) であった。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz / ppm): δ 1.44 (3H, d), 1.

6.7 (3H, d)、3.47 (3H, s)、4.41 (1H, brs)、4.78 (1H, brs)、7.37 (3H, m)、7.49 (2H, d)、7.50 (d, 2H)、8.02 (d, 2H)、9.73 (1H, brs)、10.06 (1H, brs)

光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩(5)から光学活性 $\beta$ -アミノアルコール(7)を製造する例

実施例39 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール

実施例3にて製造した(2S)-1-[4-(ベンジロキシ)フェニル]-2-[[[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン]メタンスルホン酸塩4.865g(10.7mmol)の酢酸エチル溶液(40mL)に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えて洗浄した。水層を除去後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物4.532gを得た。ここに、20%Pd(OH)2/C(50重量%含水晶)500mg、エタノール20mLを加え、1気圧の水素雰囲気下、15℃、5日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを飴状油状物2.839gとして得た(反応収率:87%)。このものの光学純度、及びジアステレオマ一比を実施例22に記載の方法により算出すると、光学純度96.6%e.e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=90.9/9.1であった。

$\alpha$ -置換ケトン(1)の製造例

参考例5 1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノンの製造

p-ヒドロキシプロピオフェノン5.00g(33.3mmol)、トリエチルアミン3.71g(1.1当量)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)を5℃に冷却し、塩化ベンゾイル4.92g(1.05当量)を30分で滴下、1時間攪拌した。水70mL、3規定塩酸水溶液5mL、酢酸エチル100mLを加え

て抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL、水 50 mL で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去することにより、白色固体 8.58 g を得た。この白色固体 5.53 g を酢酸エチル 30 mL、ヘキサン 20 mL から晶析することにより、p-(ベンゾイルオキシ)プロピオフェノン を白色結晶として得た (4.77 g、単離収率：87%)。

前記 p-(ベンゾイルオキシ)プロピオフェノン 3.00 g (11.9 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 mL) に、臭素 2.07 g (1.1 当量) のヘキサン溶液 (5 mL) を 5℃ で加え、室温まで昇温、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 mL、酢酸エチル 40 mL を加えて抽出し、さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、黄色油状物 (5.54 g) を得た。この油状物を酢酸エチル 5 mL、ヘキサン 30 mL から晶析することにより、1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン を白色結晶として得た (3.147 g、単離収率：80%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm):  $\delta$  1.92 (3H, d), 5.28 (1H, q), 7.37 (2H, d), 7.54 (2H, dd), 7.67 (1H, dd), 8.13 (2H, d), 8.20 (2H, d)

#### $\alpha$ -置換ケトン (1) から光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例 40 (2S)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[(1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例 5 にて製造した 1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-1-プロパノン 7.00 g (10.3 mmol)、トリエチルアミン 2.08 g (2 当量) のアセトニトリル溶液 (35 mL) に、(R)-フェネチルアミン 1.37 g (1.1 当量) を加え、40℃、20 時間攪拌した。水 10 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 80 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1-[4-(ベンゾイルオキシ)



フェニル] - 2 - [(1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた (反応収率: 100%)。次に、酢酸エチル 10 mL で均一溶液とした後、メタンスルホン酸 890 mg (0.9 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2S) - 1 - [4 - (ベンゾイルオキシ) フェニル] - 2 - [(1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (1143 mg、単離収率: 24%)。このもののジアステレオマー比を高速液体クロマトグラフィー (カラム: ダイセル Chiralpak AD 4.6 × 250 mm、溶離液: ヘキサン/イソプロパノール = 10/1、流速: 0.5 mL/min.、カラム温度: 35℃、検出器: UV 210 nm、保持時間: (2S) - 体 = 18.7 分、(2R) - 体 = 14.1 分) で算出すると、(2S) - 体 / (2R) - 体 = 99.8/0.2 (99.6% d. e.) であった。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz / ppm): δ 1.74 (3H, d), 1.94 (3H, d), 2.85 (3H, s), 4.61 (1H, m), 4.93 (1H, m), 7.29 (5H, m), 7.53 (4H, m), 7.67 (1H, dd), 7.83 (2H, d), 8.19 (2H, d), 8.71 (1H, brs), 9.88 (1H, brs)

#### 光学活性 α-置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例 41 (2R) - 1 - [4 - (ベンゾイルオキシ) フェニル] - 2 - [(1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン 塩酸塩の製造

実施例 40 にて得られる晶析母液を減圧下に濃縮し、酢酸エチル 30 mL、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて抽出した。水層を除去し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、エタノール 10 mL を加えて均一溶液とした。ここに、濃塩酸 966 mg を加えて 15℃、1 時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2R) - 1 - [4 - (ベンゾイルオキシ) フェニル] - 2 - [(1R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン 塩酸塩を白色結晶として得た (1182 mg、単離収率: 28%)。このもののジア

ステレオマー比を実施例40に記載の方法により算出すると、(2S)-体/(2R)-体=0.3/99.7(99.4% d. e.)であった。

#### 光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン(4)の製造例

実施例42 (2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンの製造

実施例40にて製造した(2S)-1-[4-(ベンゾイルオキシ)フェニル]-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン メタンスルホン酸塩1.00g(2.13mmol)、水3mL、メタノール7mLからなる溶液に、炭酸カリウム677mg(2.3当量)を加え、20℃、9時間~30℃、12時間攪拌した。減圧下にメタノールを留去し、酢酸エチル30mL、水5mLを加えて抽出した。さらに有機層を水10mLで洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、(2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノンを白色固体として得た(574mg、粗収率:82%)。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz/ppm):  $\delta$  1.28 (3H, d), 1.37 (3H, d), 3.85 (1H, q), 4.25 (1H, q), 6.84 (2H, d), 7.2-7.5 (5H, d), 7.73 (2H, d)

#### 光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン(4)から光学活性 $\beta$ -アミノアルコール(7)の製造例

実施例43 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールの製造

実施例42にて製造した(2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-[((1R)-フェニルエチル)アミノ]-1-プロパノン200mg(0.74mmol)、20%Pd(OH)2/C(50重量%含水品)50mg、エタノール5mLを加え、1気圧の水素雰囲気下、40℃、3日間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノールを得た。

ル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを飴状油状物 182.4mg として得た (反応収率: 89%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例 22 に記載の方法により算出すると、光学純度 100% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 83.7 / 16.3 であった。

#### $\alpha$ -置換ケトン (1) の製造例

参考例 6 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - クロロ - 1 - プロパノンの製造

p - (ベンジルオキシ) プロピオフェノン 4.80g (20mmol) の塩化メチレン溶液 (20mL) に、塩化スルフリル 2.97g (1.1 当量) を 15℃ で加え、16 時間攪拌した。水 20mL を加えて、減圧下に塩化メチレンを留去し、酢酸エチル 40mL を加えて抽出した。さらに有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、無色油状物 (6.299g) を得た。この油状物を酢酸エチル 0.5mL、ヘキサン 20mL から晶析することにより、1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - クロロ - 1 - プロパノンを白色結晶として得た (4.3787g、単離収率: 75%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz / ppm):  $\delta$  1.73 (3H, d)、5.15 (2H, s)、5.21 (1H, q)、7.03 (2H, d)、7.3 - 7.5 (5H, m)、8.00 (2H, d)

#### $\alpha$ -置換ケトン (1) から光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩 (5) の製造例

実施例 44 (2S) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [(1R) - フェニルエチル] アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩の製造

参考例 6 にて製造した 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - クロロ - 1 - プロパノン 2.745g (10mmol)、トリエチルアミン 2.024g (2 当量)、臭化ナトリウム 510mg (0.5 当量) のアセトニトリル溶液 (20mL) に、(R) - フェネチルアミン 1.454g (1.2 当量) を加え、40℃、

1 週間攪拌した。水 20 mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去し、酢酸エチル 40 mL を加えて抽出した。さらに、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去することにより、1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [((1 R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノンのジアステレオマー混合物が淡黄色油状物として得られた (反応収率: 68%)。次に、酢酸エチル 30 mL で均一溶液とした後、メタンスルホン酸 654 mg (0.7 当量) を加えて 15℃、1 時間攪拌し、析出する結晶を減圧濾別することにより、(2 S) - 1 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] - 2 - [((1 R) - フェニルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (1712 mg、単離収率: 38%)。このもののジアステレオマー比を実施例 3 に記載の方法で算出すると、(2 S) - 体 / (2 R) - 体 = 99.2 / 0.8 (98.4% d. e.) であった。

実施例 45 (1 R, 2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールの単離精製法

実施例 39 に記載の方法にて製造した (1 R, 2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (実施例 22 に記載の方法により分析した結果、光学純度 91.0% e. e., (1 R, 2 S) - 体 / (1 S, 2 S) - 体 = 88.1 / 11.9 であった。) のエタノール溶液 (15.7 重量%) 6369 mg ((1 R, 2 S) - 体: 4.80 mmol) を減圧下に濃縮し、得られる飴状油状物にエタノール 1.5 mL、塩化メチレン 15 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1 R, 2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを白色結晶として得た ((1 R, 2 S) - 体の回収率: 83%、光学純度: 98.2% e. e., (1 R, 2 S) - 体 / (1 S, 2 S) - 体 = 98.7 / 1.3)。

実施例 46 (1 R, 2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールの単離精製法

実施例 39 に記載の方法にて製造した (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (実施例 22 に記載の方法により分析した結果、光学純度 91.0% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 88.1 / 11.9 であった。) のエタノール溶液 (15.7 重量%) 6369 mg ((1R, 2S) - 体 : 4.80 mmol) を減圧下に濃縮し、得られる飴状油状物にエタノール 1 mL、酢酸エチル 10 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率 : 52%、光学純度 : 98.8% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.4 / 0.6)。

#### 実施例 47 (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールの単離精製法

実施例 39 に記載の方法にて製造した (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (実施例 22 に記載の方法により分析した結果、光学純度 91.0% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 88.1 / 11.9 であった。) のエタノール溶液 (15.7 重量%) 6369 mg ((1R, 2S) - 体 : 4.80 mmol) を減圧下に濃縮し、得られる飴状油状物にエタノール 1 mL、アセトニトリル 10 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールを白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率 : 54%、光学純度 : 98.6% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.0 / 1.0)。

#### 実施例 48 (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノールの単離精製法

実施例 39 に記載の方法にて製造した (1R, 2S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール (実施例 22 に記載の方法により分

析した結果、光学純度 91.0% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 88.1 / 11.9 であった。) のエタノール溶液 (15.7 重量%) 63.69 mg ((1R, 2S) - 体: 4.80 mmol) を減圧下に濃縮し、得られる飴状油状物にイソプロパノール 1 mL、酢酸エチル 10 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノールを白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率: 56%、光学純度: 98.4% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 98.8 / 1.2)。

実施例 49 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例 39 に記載の方法にて製造した (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール (実施例 22 に記載の方法により分析した結果、光学純度 97.6% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 95.1 / 4.9 であった。) のエタノール溶液に濃塩酸を加え、減圧下に濃縮し、得られる飴状油状物にメタノールを加えて均一にした (塩酸塩として 13.4 重量%)。

上記 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液 4468 mg ((1R, 2S) - 体: 2.77 mmol) を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにエタノール 1 mL、塩化メチレン 10 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率: 88%、光学純度: 98.6% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.1 / 0.9)。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO, 400 MHz / ppm): δ 0.97 (3H, d), 3.27 (1H, brs), 4.83 (1H, s), 5.84 (1H, d), 6.76 (2H, d), 7.14 (2H, d), 8.02 (3H, brs), 9.48 (1H, s)

実施例50 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S)-体: 2.77mmol)を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにエタノール1mL、酢酸エチル10mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-体の回収率: 79%、光学純度: 98.8% e. e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=99.1/0.9)。

実施例51 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S)-体: 2.77mmol)を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにメタノール1.5mL、酢酸エチル10mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-体の回収率: 47%、光学純度: 99.4% e. e.、(1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体=99.3/0.7)。

実施例52 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S)-体: 2.77mmol)を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにエタノール

ール2 mL、トルエン5 mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-体の回収率: 42%、光学純度: 100% e. e., (1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体 = 99.8/0.2)。

実施例53 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S)-体: 2.77mmol)を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにエタノール1 mL、アセトニトリル20 mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-体の回収率: 70%、光学純度: 99.4% e. e., (1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体 = 99.4/0.6)。

実施例54 (1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例49に記載の(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液4468mg ((1R, 2S)-体: 2.77mmol)を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにメタノール1 mL、塩化メチレン10 mLを加えて5℃、30分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た((1R, 2S)-体の回収率: 84%、光学純度: 99.4% e. e., (1R, 2S)-体/(1S, 2S)-体 = 99.5/0.5)。



実施例 55 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ  
- 1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例 49 に記載の (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-  
アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液 4468 mg ((1R, 2S)  
- 体: 2.77 mmol) を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにエタノール 1.5 mL、ジイソプロピルエーテル 5 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率: 44%、光学純度: 99.4% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.5 / 0.5)。

実施例 56 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ  
- 1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例 49 に記載の (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-  
アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液 4468 mg ((1R, 2S)  
- 体: 2.77 mmol) を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにイソプロパノール 1.5 mL、酢酸エチル 5 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ-1-プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1R, 2S) - 体の回収率: 46%、光学純度: 99.4% e. e., (1R, 2S) - 体 / (1S, 2S) - 体 = 99.4 / 0.6)。

実施例 57 (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-アミノ  
- 1-プロパノール塩酸塩の単離精製法

実施例 49 に記載の (1R, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシフェニル) - 2-  
アミノ-1-プロパノール塩酸塩のメタノール溶液 4468 mg ((1R, 2S)  
- 体: 2.77 mmol) を減圧下に濃縮し、飴状油状物を得た。ここにイソプロパノール 1.5 mL、塩化メチレン 5 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出す

る結晶を減圧濾別することにより、(1 R, 2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール塩酸塩を白色結晶として得た ((1 R, 2 S) - 体の回収率: 74%, 光学純度: 99.0% e. e., (1 R, 2 S) - 体 / (1 S, 2 S) - 体 = 99.3 / 0.7)。

光学活性  $\alpha$  - 置換アミノケトン塩(5)から光学活性  $\beta$  - アミノアルコール塩(7)の製造例

実施例 58 (1 S, 2 R) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール 塩酸塩の製造法

実施例 15 にて製造した (2 R) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1 R) - フェネチルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン 塩酸塩 (99.4% d. e.) 1.980 g (5 mmol), 10% Pd/C (50% 含水品) 500 mg, エタノール 20 mL, 水 5 mL からなる溶液を、1 気圧の水素雰囲気下、40℃、20 時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、淡黄色油状物 1.3281 g を得た。ここに、エタノール 30 mL を加えて再度濃縮した後、メタノール 1.5 mL、塩化メチレン 15 mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1 S, 2 R) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール 塩酸塩を白色結晶として得た (747.8 mg、単離収率: 72%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例 22 に記載の方法により算出すると、光学純度: 100.0% e. e., (1 S, 2 R) - 体 / (1 R, 2 R) - 体 = 97.8 / 2.2 であった。

光学活性  $\alpha$  - 置換アミノケトン塩(5)から光学活性  $\beta$  - アミノアルコール塩(7)の製造例

実施例 59 (1 R, 2 S) - 1 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 1 - プロパノール メタンスルホン酸塩の製造法

実施例 3 にて製造した (2 S) - 1 - [4 - (ベンジロキシ) フェニル] - 2 - [((1 R) - フェネチルエチル) アミノ] - 1 - プロパノン メタンスルホン

酸塩 (98.4% de.) 911mg (2mmol)、10% Pd/C (50% 含水品) 200mg、エタノール 10mL からなる溶液を、1 気圧の水素雰囲気下、40℃、20 時間攪拌した。触媒を濾別後、減圧下に溶媒を留去することにより、淡黄色油状物 652.4mg を得た。ここに、エタノール 1mL、塩化メチレン 5mL を加えて 5℃、30 分攪拌、析出する結晶を減圧濾別することにより、(1R, 2S)-1-(4-ヒドロキシフェニル)-2-アミノ-1-プロパノール メタンスルホン酸塩を白色結晶として得た (449.8mg、単離収率: 85%)。このものの光学純度、及びジアステレオマー比を実施例 22 に記載の方法により算出すると、光学純度: 98.6% e. e.、(1R, 2S)-体 / (1S, 2S)-体 = 90.4 / 9.6 であった。

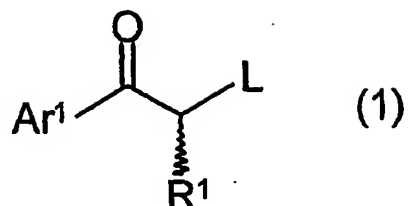
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 400MHz / ppm):  $\delta$  0.92 (3H, d)、2.35 (3H, s)、3.32 (1H, m)、4.75 (1H, brs)、5.85 (1H, d)、6.75 (2H, d)、7.14 (2H, d)、7.78 (3H, brs)、9.38 (1H, s)

#### 産業上の利用可能性

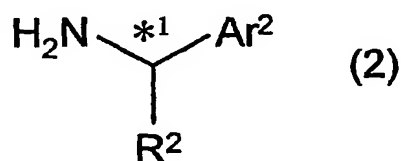
本発明によれば、医薬中間体として有用な光学活性  $\beta$ -アミノアルコールを、安価で入手容易な出発原料から、簡便且つ実用的な方法で製造、提供することが出来る。

## 請求の範囲

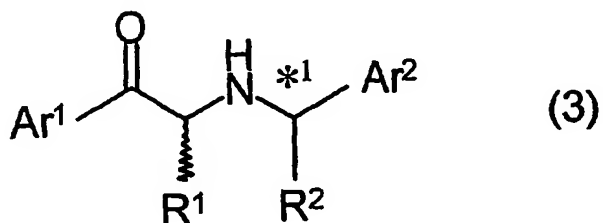
1. 下記式 (1) ;



(式中、Ar<sup>1</sup>は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R<sup>1</sup>は炭素数1～12のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基を表し、Lは脱離基を表す。) で表されるα-置換ケトンと下記式 (2) ;

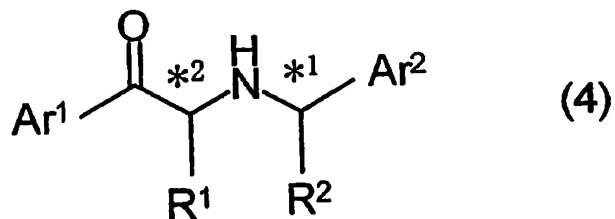


(式中、Ar<sup>2</sup>は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R<sup>2</sup>は炭素数1～12のアルキル基を表し、\*¹は不斉炭素原子を表す。) で表される光学活性アミンを反応させることにより、下記式 (3) ;

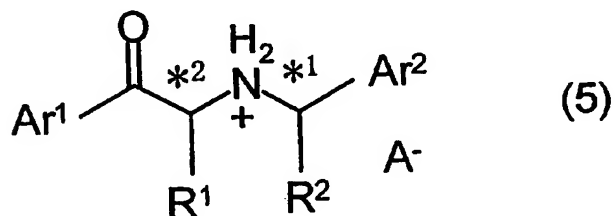


(式中、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、\*¹ は前記に同じ。) で表される光学活性α-置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を生成させ、必要に応じて酸との

塩を形成させた後に、一方のジアステレオマーを分離することを特徴とする、下記式（４）；



（式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1 は前記に同じ、\*2 は不斉炭素原子を表す。）で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は下記式（５）；



（式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1、\*2 は前記に同じ、A-は対陰イオンを表す。）で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩の製造法。

2. Lがハロゲン原子である請求項1に記載の製造法。
3. ハロゲン原子が塩素原子、又は臭素原子である請求項2に記載の製造法。
4. Ar2がフェニル基、又はp-メトキシフェニル基であり、R2がメチル基である請求項1～3のいずれかに記載の製造法。
5. R1がメチル基又はエチル基である請求項1～4のいずれかに記載の製造法。
6. 前記式（3）で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を分離する工程において、晶出、クロマトグラフィー、又は蒸留のいずれかの方法を用いることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の製造法。

7. 前記式（3）で表される光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトンのジアステレオマー混合物を分離する工程において、酸との塩を形成させ、溶媒中から一方のジアス

テレオマーの塩を優先的に晶出させることを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載の製造法。

8. 前記酸がスルホン酸である請求項 7 に記載の製造法。

9. 前記スルホン酸がメタンスルホン酸である請求項 8 に記載の製造法。

10. 前記溶媒がエステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、水から選択される少なくとも一種である請求項 7～9 のいずれかに記載の製造法。

11. 前記溶媒が酢酸エチル、アセトン、又はジメトキシエタンである請求項 7～9 のいずれかに記載の製造法。

12. 前記式 (4) 又は (5) において、\*2 の絶対配置が S であり \*1 の絶対配置が R であるか、又は、\*2 の絶対配置が R であり \*1 の絶対配置が S である請求項 1～11 のいずれかに記載の製造法。

13. 前記酸がハロゲン化水素である請求項 7 に記載の製造法。

14. 前記ハロゲン化水素が塩化水素、又は臭化水素である請求項 13 に記載の製造法。

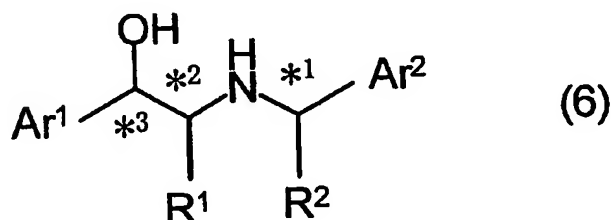
15. 前記溶媒がアルコール系溶媒、又は水である請求項 7、13、又は 14 に記載の製造法。

16. 前記溶媒がエタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である請求項 7、13、又は 14 に記載の製造法。

17. 前記式 (4) 又は (5) において、\*2 の絶対配置が R であり \*1 の絶対配置が R であるか、又は、\*2 の絶対配置が S であり \*1 の絶対配置が S である請求項 13～16 のいずれかに記載の製造法

18. 請求項 1 に記載の方法により製造された、前記式 (4) で表される光学活

性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は前記式 (5) で表される光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩を、立体選択的に還元することを特徴とする、下記式 (6)；



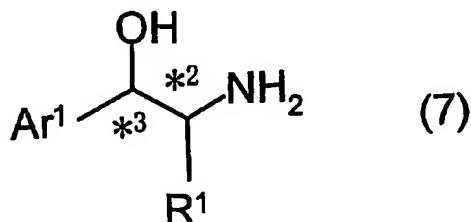
(式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1、\*2 は前記に同じ。\*3 は不斉炭素原子を表す。) で表される光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール又はその塩の製造法。

19. メタノール、エタノール、又はエタノールと水の混合溶媒中で、ホウ素化合物を用いてアンチ選択的に還元することを特徴とする請求項 18 に記載の製造法。

20. 前記ホウ素化合物が水素化ホウ素ナトリウムである請求項 19 に記載の製造法。

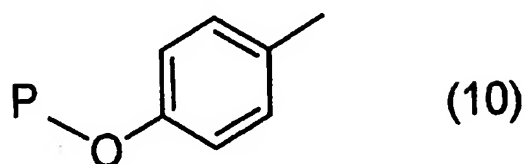
21. 前記式 (6) において、\*2 の絶対配置が S であり \*1 の絶対配置が R であり \*3 の絶対配置が R であるか、\*2 の絶対配置が R であり \*1 の絶対配置が R であり \*3 の絶対配置が S であるか、\*2 の絶対配置が R であり \*1 の絶対配置が S であり \*3 の絶対配置が S であるか、又は、\*2 の絶対配置が S であり \*1 の絶対配置が S であり \*3 の絶対配置が R である請求項 18 ~ 20 のいずれかに記載の製造法。

22. 請求項 18 に記載の方法により製造された前記式 (6) で表される光学活性  $\beta$ -置換アミノアルコール、又はその塩を加水素分解することを特徴とする、下記式 (7)；

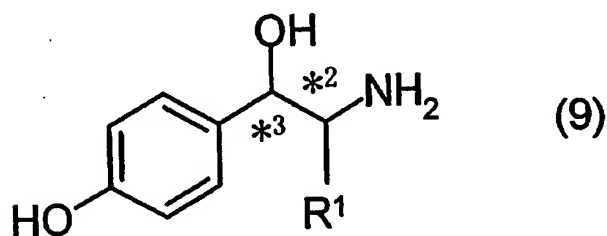


(式中、Ar1、R1、\*2、\*3は前記に同じ。)で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩の製造法。

23. 前記式(6)におけるAr1が下記式(10)；



(式中、Pは水素原子又は水酸基の保護基を表す。)で表されるp-ヒドロキシフェニル基若しくは水酸基が保護されたp-ヒドロキシフェニル基であり、必要に応じて水酸基の保護基を脱保護した後に加水素分解することにより、下記式(9)；



(式中、R1、\*2、\*3は前記と同じ。)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩を製造することを特徴とする請求項22に記載の製造法。

24. Pがベンジル型保護基、アロイル型保護基、又はスルホニル型保護基である請求項23に記載の製造法。

25. 前記式(9)において、\*2の絶対配置がSであり\*3の絶対配置がRであるか、又は、\*2の絶対配置がRであり\*3の絶対配置がSである請求項22～24のいずれかに記載の製造法。

26. 前記式(4)で表される光学活性α-置換アミノケトン、又は前記式(5)で表される光学活性α-置換アミノケトン塩を立体選択的に還元し、同時に加水

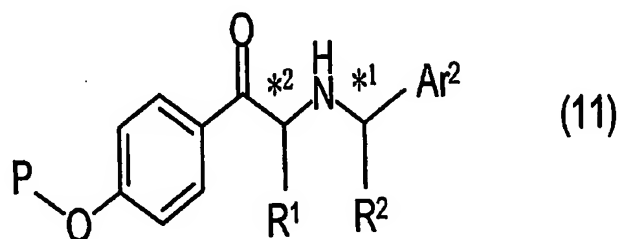


素分解することを特徴とする前記式（７）で表される光学活性β-アミノアルコール、又はその塩の製造法。

２７．遷移金属触媒存在下に水素化することで、アンチ選択的に還元し、同時に加水素分解することを特徴とする請求項２６に記載の製造法。

２８．前記遷移金属触媒が、パラジウム-炭素、又は水酸化パラジウム（ＩＩ）-炭素である請求項２７に記載の製造法。

２９．下記式（１１）；



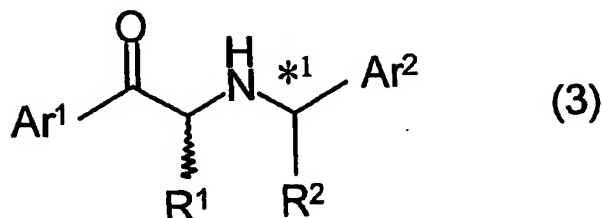
（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、Ar<sub>2</sub>、\*1、\*2、Pは前記に同じ。）で表される光学活性α-置換アミノケトン又はその塩を、水酸基の保護基を脱保護した後に、立体選択的な還元と同時に加水素分解することにより、前記式（９）で表される光学活性β-アミノアルコール又はその塩を製造することを特徴とする、請求項２６～２８のいずれかに記載の製造法。

３０．Pがベンジル型保護基、アロイル型保護基、又はスルホニル型保護基である請求項２９に記載の製造法。

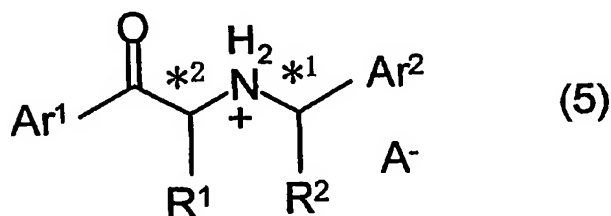
３１．前記式（９）において、\*2の絶対配置がSであり\*3の絶対配置がRであるか、又は、\*2の絶対配置がRであり\*3の絶対配置がSである請求項２６～３０のいずれかに記載の製造法。

３２．請求項１に記載の方法により製造された、前記式（４）で表される光学活性α-置換アミノケトン又は前記式（５）で表される光学活性α-置換アミノケトン塩を出発原料に用いることを特徴とする、請求項２６～３１のいずれかに記載の製造法。

３３．下記式（３）；



(式中、Ar1は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R1は炭素数1～12のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基を表し、Ar2は置換基を有しても良い炭素数6～15のアリール基を表し、R2は炭素数1～12のアルキル基を表し、\*1は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性 $\alpha$ —置換アミノケトンのジアステレオマー混合物と酸から塩を形成させ、溶媒中から一方のジアステレオマーの塩を優先的に晶出させることを特徴とする、下記式(5)；



(式中、Ar1、Ar2、R1、R2、\*1は前記に同じ。A-は対陰イオンを表す。\*2は不斉炭素原子を表す。)で表される光学活性 $\alpha$ —置換アミノケトン塩の単離精製法。

34. 前記酸がスルホン酸である請求項33に記載の単離精製法。

35. 前記スルホン酸がメタンスルホン酸である請求項34に記載の単離精製法。

36. 前記溶媒がエステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、アルコール系溶媒、炭化水素系溶媒、ニトリル系溶媒、水から選択される少なくとも一種である請求項34～35のいずれかに記載の単離精製法。

37. 前記溶媒が酢酸エチル、アセトン、又はジメトキシエタンである請求項34～35のいずれかに記載の単離精製法。

38. 前記式(5)において、\*2の絶対配置がSであり\*1の絶対配置がRであるか、又は、\*2の絶対配置がRであり\*1の絶対配置がSである請求項34～37のいずれかに記載の単離精製法。

39. 前記酸がハロゲン化水素である請求項33に記載の単離精製法。

40. 前記ハロゲン化水素が塩化水素、又は臭化水素である請求項39に記載の単離精製法。

41. 前記溶媒がアルコール系溶媒、又は水である請求項39、又は40に記載の単離精製法。

42. 前記溶媒がエタノール、又はエタノールと水の混合溶媒である請求項39、又は40に記載の単離精製法。

43. 前記式(5)において、\*2の絶対配置がRであり\*1の絶対配置がRであるか、又は、\*2の絶対配置がSであり\*1の絶対配置がSである請求項39～42のいずれかに記載の単離精製法。

44. Ar<sub>2</sub>がフェニル基、又はp-メトキシフェニル基であり、R<sub>2</sub>がメチル基である請求項33～43のいずれかに記載の単離精製法。

45. R<sub>1</sub>がメチル基、又はエチル基である請求項33～44のいずれかに記載の単離精製法。

46. Ar<sub>1</sub>がフェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-ベンジロキシフェニル基、p-ベンゾイルオキシフェニル基、又はp-メタンスルホニルオキシフェニル基である請求項33～45のいずれかに記載の単離精製法。

47. 前記式(4)におけるR<sub>1</sub>が炭素数1～4のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基である光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は、前記式(5)におけるR<sub>1</sub>が炭素数1～4のアルキル基又は炭素数7～12のアラルキル基である光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

48. 前記式(4)又は(5)において、Ar<sub>2</sub>がフェニル基又はp-メトキシフェニル基であり、R<sub>2</sub>がメチル基である請求項47に記載の光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン、又は光学活性 $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

49. 前記式(4)又は(5)において、R<sub>1</sub>がメチル基又はエチル基である請

求項 47 又は 48 に記載の光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

50. 前記式 (4) 又は (5) において、Ar1 がフェニル基、p-ヒドロキシフェニル基、p-ベンジロキシフェニル基、p-ベンゾイルオキシフェニル基、又はp-メタンスルホニルオキシフェニル基である請求項 47～49 のいずれかに記載の光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

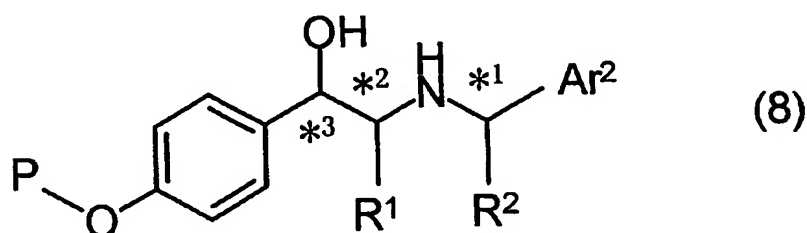
51. 前記式 (4) 又は (5) において、\*2 の絶対配置がSであり\*1 の絶対配置がRであるか、又は、\*2 の絶対配置がRであり\*1 の絶対配置がSである請求項 47～50 のいずれかに記載の光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

52. 前記式 (5) におけるA-がメタンスルホン酸イオンである請求項 47～51 のいずれかに記載の光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

53. 前記式 (4) 又は (5) において、\*2 の絶対配置がRであり\*1 がRであるか、又は、\*2 の絶対配置がSであり\*1 の絶対配置がSである請求項 47～50 のいずれかに記載の光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン、又は光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

54. 前記式 (5) におけるA-が塩素イオン、又は臭素イオンである請求項 47～50、又は53に記載の光学活性  $\alpha$ -置換アミノケトン塩。

55. 下記式 (8)；



(式中、R1 は炭素数 1～12 のアルキル基又は炭素数 7～12 のアラルキル基を表し、Ar2 は置換基を有しても良い炭素数 6～15 のアリール基を表し、R2 は炭素数 1～12 のアルキル基を表し、\*1、\*2、\*3 は不斉炭素原子を表し、P は水素原子又は水酸基の保護基を表す。) で表される光学活性  $\beta$ -置換アミノア

ルコール、又はその塩。

56. Ar<sub>2</sub> がフェニル基又はp-メトキシフェニル基であり、R<sub>2</sub> がメチル基である請求項55に記載の光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩。

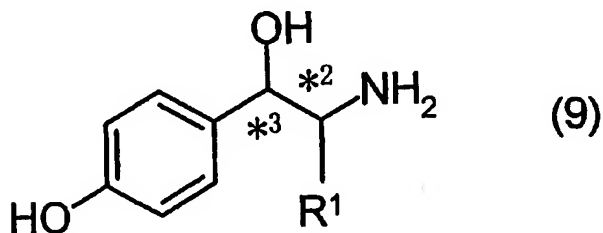
57. R<sub>1</sub> がメチル基又はエチル基である請求項55、又は56に記載の光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩。

58. Pがベンジル型保護基、アロイル型保護基、又はスルホニル型保護基である請求項55～57のいずれかに記載の光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩。

59. Pがベンジル基、ベンゾイル基、又はメタンスルホニル基である請求項55～57のいずれかに記載の光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩。

60. 前記式(8)において、\*2の絶対配置がSであり\*1の絶対配置がRであり\*3の絶対配置がRであるか、\*2の絶対配置がRであり\*1の絶対配置がRであり\*3の絶対配置がSであるか、\*2の絶対配置がRであり\*1の絶対配置がSであり\*3の絶対配置がSであるか、又は、\*2の絶対配置がSであり\*1の絶対配置がSであり\*3の絶対配置がRである請求項55～59のいずれかに記載の光学活性β-置換アミノアルコール、又はその塩。

61. 下記式(9)；



(式中、R<sub>1</sub>は炭素数1～12のアルキル基又は7～12のアラルキル基を表し、\*2、\*3は不斉炭素を表す。)で表される光学活性β-アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩の単離精製法であって、不純物が混入している前記式(9)で表されるβ-アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を、アルコール系溶媒を用いて晶析することにより、混入している不純物を母液に除去し、

前記式（９）で表される光学活性アミノアルコール又はその非光学活性な酸との塩を結晶として取得することを特徴とする方法。

６２．Ｒ１がメチル基又はエチル基である請求項６１に記載の単離精製法。

６３．前記アルコール系溶媒が、メタノール、エタノール、又はイソプロパノールである請求項６１又は６２に記載の単離精製法。

６４．前記式（９）で表される化合物の収量、処理濃度、液性状、又は得られる結晶の物性のうち少なくとも１つを改善するために、さらに補助的な溶媒を用いて行うことを特徴とする、請求項６１～６３のいずれかに記載の単離精製法。

６５．前記補助的な溶媒が、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、又はニトリル系溶媒からなる群より選択される少なくとも一種である請求項６４に記載の単離精製法。

６６．前記補助的な溶媒が酢酸エチル又は塩化メチレンである請求項６４に記載の単離精製法。

６７．前記補助的な溶媒は、結晶化のための操作が終了した時点で、前記アルコール系溶媒との容量比（前記補助的な溶媒／前記アルコール系溶媒）が１以上となる量で用いることを特徴とする請求項６４～６６のいずれかに記載の単離精製法。

６８．前記式（９）で表される化合物において、\*２の絶対配置がＳであり\*３の絶対配置がＲであり、かつ除去される不純物がそのジアステレオマー（\*２の絶対配置がＳであり\*３の絶対配置がＳである）若しくはエナンチオマー（\*２の絶対配置がＲであり\*３の絶対配置がＳである）であるか、又は、前記式（９）で表される化合物において、\*２の絶対配置がＲであり\*３の絶対配置がＳであり、かつ、除去される不純物がそのジアステレオマー（\*２の絶対配置がＲであり\*３の絶対配置がＲである）若しくはエナンチオマー（\*２の絶対配置がＳであり\*３の絶対配置がＲである）である請求項６１～６７のいずれかに記載の単離精製法。

６９．請求項２３、又は２９に記載の方法により製造された前記式（９）で表される光学活性β-アミノアルコールを原料に用いることを特徴とする請求項６１

～ 6 8 のいずれかに記載の単離精製法。

7 0 . 前記非光学活性な酸が塩化水素、臭化水素、又はメタンスルホン酸である  
請求項 6 1 ～ 6 9 のいずれかに記載の単離精製法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06959

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C225/16, 221/00, 213/00, 215/28, C07M7:00, C07B57/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C225/16, 221/00, 213/00, 215/28, C07M7:00, C07B57/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	MÜLLER, V.H.K. et al., 'Beziehungen zwischen Substituenteneinfluß und Reaktionsbedingungen bei der Reduktion recemischer $\alpha$ -(Phenylalkylamino)-propiophenone mit verschiedenen Kryptobasen', Journal für praktische Chemie, 1973, Vol.315, No.3, pages 449 to 462	1-21 18-21 22-70
X Y A	DE 827950 A1 (Troponwerke Dinklage & Co.), 14 January, 1952 (14.01.52), Beispiele (Family: none)	1-17 18-21 22-70
X Y A	DE 927690 A1 (Troponwerke Dinklage & Co.), 16 May, 1955 (16.05.55), Page 3, right column, line 106 to page 4, left column, line 2 (Family: none)	1-17 18-21 22-70

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
20 August, 2003 (20.08.03)Date of mailing of the international search report  
09 September, 2003 (09.09.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06959

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	GB 1413930 A (COMMERCIAL SOLVENTS CORP.), 12 November, 1975 (12.11.75), Example 1 & JP 50-160231 A	61-70 1-60
A	HWANG, G.I. et al., 'An Efficient Synthesis of Both Enantiomers of Cathinone by Regioselective Reductive Ring Opening of Substituted Aziridines', Tetrahedron, 1996, Vol.52, No.37, pages 12111 to 12116, particularly, examples	1-70
A	Sreekumar, R. et al., 'Asymmetric Synthesis of Amines by the Reductive Amination of Ketones Using (+) and (-) Norephedrine Followed by Periodate Oxidation.', Tetrahedron Asymmetry, 1993, Vol.4, No.9, pages 2095 to 2100, particularly, Scheme 1	1-70
A	EP 1142864 A1 (NAGASE & CO., LTD.), 10 October, 2001 (10.10.01), Claims & WO 00/39071 A1	1-70

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06959

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

A matter common to claims 1-70 is an invention relating to "an optically active amine compound," e.g., an optically active amino alcohol or aminoketone. However, optically active  $\beta$ -amino alcohols, which are "optically active amine compounds," are known, as stated by the applicant in the description. Consequently, the mere feature that the subject matter relates to a compound included in "optically active amine compounds" cannot be regarded as a special technical feature in the meaning of Rule 13.2 of the Regulations under the PCT.

Furthermore, any other common matter is not considered to be regarded as (continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06959

Continuation of Box No.II of continuation of first sheet(1)

a special technical feature. Therefore, claims 1-70 cannot be considered to be a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

It is considered from the above that the following two inventions are described.

(1) Claims 1-60 are an invention relating to a compound represented by the formula (4) or (5), which is an optically active aminoketone compound.

(2) Claims 61-70 are an invention relating to a compound represented by the formula (9), which is an optically active  $\beta$ -amino alcohol compound.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C225/16, 221/00, 213/00, 215/28,  
C07M7:00, C07B57/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07C225/16, 221/00, 213/00, 215/28,  
C07M7:00, C07B57/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY (STN), CA (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	MÜLLER, V.H.K. et al. 'Beziehungen zwischen Substituenteneinfluß und Reaktionsbedingungen bei der Reduktion racemischer $\alpha$ -(Phenylalkylamino)-propiophenone mit verschiedenen Kryptobasen' Journal für praktische Chemie, 1973, Vol.315, No.3, P.449-462	1-21 18-21 22-70
X Y A	DE 827950 A1(Troponwerke Dinklage & Co.)1952.01.14, Beispiele (ファミリーなし)	1-17 18-21 22-70

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.08.03

国際調査報告の発送日

09.09.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山田 泰之

4H

3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	DE 927690 A1(Troponwerke Dinklage & Co.)1955.05.16, 第3頁右欄第106行~第4頁左欄第2行 (ファミリーなし)	1-17 18-21 22-70
X A	GB 1413930 A(COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION)1975.11.12, EXAMPLE 1 & JP 50-160231 A	61-70 1-60
A	HWANG,G.I. at al. 'An Efficient Synthesis of Both Enantiomers of Cathinone by Regioselective Reductive Ring Opening of Substituted Aziridines' Tetrahedron, 1996, Vol.52, No.37, p.12111-12116, 特に Experimental	1-70
A	Sreekumar,R. et al. 'Asymmetric Synthesis of Amines by the Reductive Amination of Ketones Using (+) and (-)Norephedrine Followed by Periodate Oxidation.' Tetrahedron Asymmetry, 1993, Vol.4, No.9, p.2095-2100,特に Scheme 1	1-70
A	EP 1142864 A1(NAGASE & COMPANY,LTD.)2001.10.10, Claims & WO 00/39071 A1	1-70

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-70に共通の事項は、いずれも光学活性なアミノアルコールやアミノケトンなどの「光学活性アミン化合物」に関する発明であるが、出願人が明細書中でも述べるように「光学活性アミン化合物」である光学活性β-アミノアルコール類は公知であるから、「光学活性アミン化合物」に含まれる化合物に関するという特徴のみでは、PCT規則13.2における特別な技術的特徴であるとはいえない。  
また、他に技術的特徴となりうる他の共通の事項が存在するとも認められないから、請求の範囲1-70が単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明であると認めることができない。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第Ⅱ欄の続き

そうしてみると、以下の2つの発明が記載されていると認められる。

(1) 請求の範囲1-60は、光学活性なアミノケトン化合物である式(4)または(5)で表される化合物に関する発明である。

(2) 請求の範囲61-70は、光学活性な $\beta$ -アミノアルコール化合物である式(9)で表される化合物に関する発明である。